

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第6865524号  
(P6865524)

(45) 発行日 令和3年4月28日(2021.4.28)

(24) 登録日 令和3年4月8日(2021.4.8)

|                         |                     |
|-------------------------|---------------------|
| (51) Int. Cl.           | F I                 |
| A 6 1 M 37/00 (2006.01) | A 6 1 M 37/00 5 3 0 |
| A 6 1 K 45/00 (2006.01) | A 6 1 M 37/00 5 0 5 |
| A 6 1 L 31/00 (2006.01) | A 6 1 K 45/00       |
|                         | A 6 1 L 31/00       |

請求項の数 27 (全 31 頁)

|                    |                               |           |                       |
|--------------------|-------------------------------|-----------|-----------------------|
| (21) 出願番号          | 特願2015-549839 (P2015-549839)  | (73) 特許権者 | 503360296             |
| (86) (22) 出願日      | 平成25年12月20日 (2013.12.20)      |           | コリウム, インコーポレイテッド      |
| (65) 公表番号          | 特表2016-511014 (P2016-511014A) |           | アメリカ合衆国 カリフォルニア 940   |
| (43) 公表日           | 平成28年4月14日 (2016.4.14)        |           | 25, メンロ パーク, コンスティテュー |
| (86) 国際出願番号        | PCT/US2013/077281             |           | ーション ドライブ 235         |
| (87) 国際公開番号        | W02014/100750                 | (74) 代理人  | 100078282             |
| (87) 国際公開日         | 平成26年6月26日 (2014.6.26)        |           | 弁理士 山本 秀策             |
| 審査請求日              | 平成28年12月19日 (2016.12.19)      | (74) 代理人  | 100113413             |
| 審査番号               | 不服2018-14760 (P2018-14760/J1) |           | 弁理士 森下 夏樹             |
| 審査請求日              | 平成30年11月6日 (2018.11.6)        | (72) 発明者  | ディン, ゾングリ             |
| (31) 優先権主張番号       | 61/745,513                    |           | アメリカ合衆国 カリフォルニア 940   |
| (32) 優先日           | 平成24年12月21日 (2012.12.21)      |           | 87, サニーバール, グレープ アベ   |
| (33) 優先権主張国・地域又は機関 | 米国 (US)                       |           | ニュー 1042              |

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 治療剤を送達するためのマイクロアレイおよび使用方法

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

第1の表面およびそれと反対の第2の表面を有するバックング；

前記バックングの前記第1の表面から外側に延在する複数の微細構造体を含む微細構造体アレイ

を含む、微細構造体装置であって、

前記微細構造体は、生分解性遠位層および前記遠位層と前記バックングの前記第1の表面との間に位置した少なくとも1つの近位層を含み、

前記遠位層は、少なくとも1種の治療剤および少なくとも1種のポリマーを含み、

ここで、

(i) 前記少なくとも1種のポリマーは、(a) 疎水性ポリマーおよび (b) 35 . 9 以上のガラス転移温度を有するポリマーから選択され、かつ

(ii) 前記遠位層の製造のためのキャスト溶液中の前記少なくとも1種のポリマーの濃度は、前記少なくとも1種のポリマーのエンタングルメント濃度 (C<sub>E</sub>) 以下である濃度であり、

前記ポリマーは、前記遠位層の少なくとも一部が皮膚内に前記アレイを挿入すると前記微細構造体から脱離するように選択され、

前記遠位層の前記少なくとも一部は、前記遠位層内の点で脱離するか、または前記遠位層と前記近位層との交点もしくは接合点で脱離し、前記遠位層の前記少なくとも一部は、前記皮膚の表面より下で脱離する、微細構造体装置。

## 【請求項 2】

前記遠位層の前記少なくとも 1 種のポリマーが、少なくとも 1 種の疎水性ポリマーおよび 0 ~ 99 % (w/w) の少なくとも 1 種の親水性ポリマーを含む、請求項 1 に記載の微細構造体装置。

## 【請求項 3】

前記遠位層の前記少なくとも 1 種のポリマーが、少なくとも 1 種の疎水性ポリマーおよび 0 ~ 50 % (w/w) の親水性ポリマーを含む、請求項 1 のいずれか 1 項に記載の微細構造体装置。

## 【請求項 4】

前記遠位層の前記少なくとも 1 種のポリマーが、少なくとも 1 種の疎水性ポリマーおよび 0 ~ 20 % (w/w) の親水性ポリマーを含む、請求項 1 に記載の微細構造体装置。

10

## 【請求項 5】

前記少なくとも 1 種の治療剤が、溶媒または共溶媒中で前記少なくとも 1 種のポリマーと少なくとも部分的に可溶性である小分子薬物である、請求項 1 ~ 4 のいずれか 1 項に記載の微細構造体装置。

## 【請求項 6】

前記遠位層が、1 ~ 99 % (w/w) の前記小分子薬物を含む、請求項 5 に記載の微細構造体装置。

## 【請求項 7】

前記遠位層が、1 ~ 50 % (w/w) の前記小分子薬物を含む、請求項 5 に記載の微細構造体装置。

20

## 【請求項 8】

前記遠位層が、5 ~ 40 % (w/w) の前記小分子薬物を含む、請求項 5 に記載の微細構造体装置。

## 【請求項 9】

前記遠位層が、10 ~ 30 % (w/w) の前記小分子薬物を含む、請求項 5 に記載の微細構造体装置。

## 【請求項 10】

前記少なくとも 1 種の治療剤が、前記遠位層中に分散される、請求項 1 ~ 9 のいずれか 1 項に記載の微細構造体装置。

30

## 【請求項 11】

前記遠位層が、1 ~ 90 % (w/w) の分散された前記治療剤を含む、請求項 10 に記載の微細構造体装置。

## 【請求項 12】

前記遠位層が、1 ~ 50 % (w/w) の分散された前記治療剤を含む、請求項 10 に記載の微細構造体装置。

## 【請求項 13】

前記遠位層が、10 ~ 40 % (w/w) の分散された前記治療剤を含む、請求項 10 に記載の微細構造体装置。

## 【請求項 14】

前記遠位層が、20 ~ 30 % (w/w) の分散された前記治療剤を含む、請求項 10 に記載の微細構造体装置。

40

## 【請求項 15】

前記微細構造体の少なくとも一部が、菱形、長方形、および長円形からなる群より選択される横断面形状を有する、請求項 1 ~ 14 のいずれか 1 項に記載の微細構造体装置。

## 【請求項 16】

前記微細構造体の少なくとも一部が、矩形、長円形、楕円、斜方形、三角形、多角形および星形からなる群から選択される横断面形状を有する、請求項 1 ~ 15 のいずれか 1 項に記載の微細構造体装置。

## 【請求項 17】

50

前記遠位層の製造のためのキャスト溶液中の前記少なくとも1種のポリマーの濃度が、前記ポリマーの $C_E$ である、請求項1～16のいずれか1項に記載の微細構造体装置。

【請求項18】

前記近位層および/または遠位層の少なくとも一部が、漏斗形状を有する、請求項1～17のいずれか1項に記載の微細構造体装置。

【請求項19】

前記微細構造体が、前記バックングの前記第1の表面に貼られている、請求項1～18のいずれか1項に記載の微細構造体装置。

【請求項20】

前記バックングの少なくとも一部が、前記近位層を形成する、請求項1～19のいずれか1項に記載の微細構造体装置。

【請求項21】

第1の表面およびそれと反対の第2の表面を有する担体をさらに含み、前記バックングの前記第2の表面が、前記担体の前記第1の表面に貼られている、請求項1～20のいずれか1項に記載の微細構造体装置。

【請求項22】

前記遠位層が、前記少なくとも1種のポリマーおよび1～90% (w/w) の前記少なくとも1種の治療剤から構成される、請求項1～21のいずれか1項に記載の微細構造体装置。

【請求項23】

前記少なくとも1種のポリマーのうちの少なくとも1種が、1～100kDaの間の分子量を有する、請求項1～22のいずれか1項に記載の微細構造体装置。

【請求項24】

微細構造体装置を作製する方法であって、

前記微細構造体装置は、遠位層、基底部またはバックング層、および前記遠位層と前記基底部またはバックング層との間に位置した少なくとも1つの近位層を含み、前記遠位層は、治療剤および少なくとも1種のポリマーを含み、

前記方法は、

溶媒中に前記治療剤を溶解または懸濁させて治療剤溶液または懸濁液を形成するステップと、

溶媒中に前記少なくとも1種のポリマーを溶解させてポリマー溶液または懸濁液を形成するステップであって、前記少なくとも1種のポリマーが(a)疎水性ポリマーおよび(b)35.9以上のガラス転移温度を有するポリマーから選択される、ステップと、

前記治療剤溶液または懸濁液と前記ポリマー溶液または懸濁液を混合してポリマーマトリックス溶液または懸濁液を形成するステップであって、前記ポリマーマトリックス溶液または懸濁液中の前記少なくとも1種のポリマーの濃度は、前記少なくとも1種のポリマーのエンタングルメント濃度( $C_E$ )以下である濃度である、ステップと、

微細構造体用空洞のアレイを有する金型上に前記ポリマーマトリックス溶液または懸濁液を分配し、その後加圧するステップと、

前記金型表面上の過剰のポリマーマトリックス溶液または懸濁液を除去し、前記ポリマーマトリックス溶液または懸濁液を乾燥させるステップと、

前記金型表面上に前記基底部またはバックング層を分配するステップと、

前記基底部またはバックング層を乾燥させるステップと

を含み、

ここで、前記ポリマーは、前記遠位層の少なくとも一部が前記微細構造体装置を挿入すると前記微細構造体から脱離するように選択され、

前記遠位層の前記少なくとも一部は、前記遠位層内の点で脱離するか、または前記遠位層と前記近位層との交点もしくは接合点で脱離し、前記遠位層の前記少なくとも一部は、前記皮膚の表面より下で脱離する、方法。

10

20

30

40

50

## 【請求項 25】

担体に前記基底部またはパッキング層を貼るステップをさらに含む、請求項 24 に記載の方法。

## 【請求項 26】

担体に前記基底部またはパッキング層を貼るために、接着剤で両面コーティングされた不織または多孔質フィルムを使用するステップをさらに含む、請求項 25 に記載の方法。

## 【請求項 27】

前記遠位層の少なくとも一部が、皮膚内に前記アレイを挿入すると 10 秒 ~ 15 分以内に脱離する、請求項 1 ~ 23 のいずれか 1 項に記載の微細構造体装置。

10

## 【発明の詳細な説明】

## 【技術分野】

## 【0001】

関連出願への相互参照

この出願は、2012年12月21日に提出された米国仮出願第 61/745,513 号（これは、その全体が参考として本明細書に援用される）の利益を主張する。

## 【0002】

本開示は一般に、微細構造体のアレイを使用して治療剤または薬物またはワクチンを経皮投与するための方法および送達システム、ならびにこれらの関連する特徴に関する。

## 【背景技術】

20

## 【0003】

マイクロニードルのアレイは、1970年代に、例えば、失効した米国特許第 3,964,482号において、皮膚を通じて薬物を投与する方法として提案された。マイクロニードルまたは微細構造体アレイは、通常の経皮投与が不十分である状況において、ヒトの皮膚および他の生体膜を通じた、またはこれらの中への薬物の通過を促進することができる。微細構造体アレイは、間質液などの生体膜の近傍に見つかる流体をサンプリングするのに使用することができ、次いでこの流体は、バイオマーカーの存在について試験される。

## 【0004】

近年、微細構造体アレイを、これらの広範な使用を財政的に実現可能にする方法で製造するのがより実現可能になった。米国特許第 6,451,240号には、マイクロニードルアレイを製造するいくつかの方法が開示されている。アレイが十分に安価である場合、例えば、これらは、使い捨てのデバイスとして市販され得る。使い捨てデバイスは、以前の使用によって損なわれたデバイスの完全性の問題を回避し、かつ各使用後にデバイスを再滅菌し、制御された貯蔵庫内でこれを維持する潜在的な必要性を回避するために、再使用可能なものより好ましい場合がある。

30

## 【0005】

ケイ素または金属でのマイクロニードルアレイの製作についての多くの初期の研究にもかかわらず、ポリマーアレイに大きな利点がある。米国特許第 6,451,240号には、ポリマーマイクロニードルアレイを製造するいくつかの方法が開示されている。生分解性ポリマーで主に作製されたアレイも、いくつかの利点を有する。米国特許第 6,945,952号、ならびに米国特許出願公開第 2002/0082543号および同第 2005/0197308号では、生分解性ポリマー製のマイクロニードルアレイについていくらか論じられている。ポリグリコール酸製マイクロニードルアレイの製作の詳細な説明は、Jung - Hwan Parkら、「Biodegradable polymer microneedles: Fabrication, mechanics, and transdermal drug delivery」、J. of Controlled Release、104巻：51~66頁（2005年）に見つかる。

40

## 【0006】

速溶性ドラッグインチップ (drug in tip) 遠位層および不溶性生分解性ポ

50

リマーで形成されたバッキング層を含む層状微細構造体アレイが、h P T H送達について記載されている（米国特許出願公開第2011/0276028号）。

【先行技術文献】

【特許文献】

【0007】

【特許文献1】米国特許第3,964,482号明細書

【特許文献2】米国特許第6,451,240号明細書

【特許文献3】米国特許第6,945,952号明細書

【特許文献4】米国特許出願公開第2002/0082543号明細書

【特許文献5】米国特許出願公開第2005/0197308号明細書

10

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0008】

多くの薬物は、数時間、数日、数週間などを含めた長期の時間にわたる持続送達を必要とする。アレイからの持続的または完全な薬物送達に要求される長い持続時間にわたって薬物送達デバイスを着用することは、不便かつ/または有痛性であり得る。最小限の不便さおよび/または痛みを伴った、持続的であり、かつ/または長期の時間にわたる治療剤の送達をもたらすのに有効であるデバイスに対する必要が存在する。

【0009】

関連技術およびこれに関連した制限の上記の例は、例示的であり、排他的でないように意図されている。関連技術の他の制限は、本明細書を読み、図面を検討すると当業者に明らかとなるであろう。

20

【課題を解決するための手段】

【0010】

以下に記載および例示される以下の態様およびこれらの実施形態は、典型的かつ例示的であり、範囲を限定しないように意味されている。

【0011】

本発明の一態様では、およそ平面の基部および複数の微細構造体を含む微細構造体のアレイが提供される。一実施形態では、微細構造体の少なくとも一部は、基部の面におおよそ平行に配列された1つまたは複数の層から構成されている。一実施形態では、微細構造体の少なくとも一部は、基部から脱離、分離、または分断するように構成されている。

30

【0012】

本発明のさらなる態様では、微細突起部のアレイは、(a)微細突起部のネガ部に対応する複数の空洞を有する金型の頂部に選択された製剤を分配し、(b)複数の空洞内に製剤を移し、(c)空洞内で製剤を乾燥させ、(d)金型から得られたアレイを離型することによって形成される。

【0013】

一態様では、微細構造体装置が企図されている。一実施形態では、微細構造体装置は、第1の表面およびそれと反対の第2の表面を有するバッキング、バッキングの第1の表面から外側に延在する複数の微細構造体を含む微細構造体アレイを含み、微細構造体は、生分解性遠位層および遠位層とバッキングの第1の表面との間に位置した少なくとも1つの近位層を含み、遠位層は、少なくとも1種の治療剤および少なくとも1種のポリマーから構成され、遠位層の少なくとも一部は、皮膚内にアレイを挿入すると容易に脱離する。

40

【0014】

諸実施形態では、遠位層は、少なくとも1種の疎水性ポリマーを含む。さらなる実施形態では、遠位層は、少なくとも1種の疎水性ポリマーおよび約0~99%の少なくとも1種の親水性ポリマーを含む少なくとも1種のポリマーを含む。なおさらなる実施形態では、遠位層は、少なくとも1種の疎水性ポリマーおよび約0~50%の親水性ポリマーを含む少なくとも1種のポリマーを含む。追加の実施形態では、遠位層は、少なくとも1種の疎水性ポリマーおよび約0~20%の親水性ポリマーを含む少なくとも1種のポリマーを

50

含む。

【0015】

さらなる実施形態では、少なくとも1種の治療剤は、溶媒または共溶媒中で少なくとも1種のポリマーと少なくとも部分的に可溶性である小分子薬物である。諸実施形態では、遠位層は、約1～99%の小分子薬物を含む。さらなる実施形態では、遠位層は、約1～50%の小分子薬物を含む。なおいっそうの実施形態では、遠位層は、約5～40%の小分子薬物を含む。追加の実施形態では、遠位層は、約10～30%の小分子薬物を含む。

【0016】

なおいっそうの実施形態では、少なくとも1種の治療剤が遠位層内に分散される。諸実施形態では、遠位層は、約1～90%の分散された作用剤を含む。さらなる実施形態では、遠位層は、約1～50%の分散された作用剤を含む。なおさらなる実施形態では、遠位層は、約10～40%の分散された作用剤を含む。追加の実施形態では、遠位層は、約20～30%の分散された作用剤を含む。

10

【0017】

諸実施形態では、少なくとも1種のポリマーは、室温でガラス状態にある。さらなる実施形態では、少なくとも1種のポリマーは、約体温以上でガラス転移温度(T<sub>g</sub>)を有する。

【0018】

諸実施形態では、遠位層の少なくとも約10%は、皮膚内にアレイを挿入すると容易に脱離する。さらなる実施形態では、遠位層の少なくとも約50%は、皮膚内にアレイを挿入すると容易に脱離する。追加の実施形態では、遠位層の少なくとも約70%は、皮膚内にアレイを挿入すると容易に脱離する。さらになおいっそうの実施形態では、遠位層の少なくとも約90%は、皮膚内にアレイを挿入すると容易に脱離する。他の実施形態では、遠位層の約100%が、皮膚内にアレイを挿入すると容易に脱離する。

20

【0019】

諸実施形態では、微細構造体の少なくとも一部は、第2の断面寸法直径より大きい第1の断面寸法直径を有する。他の実施形態では、微細構造体の少なくとも一部は、菱形、長方形、および長円形からなる群より選択される断面寸法形状を有する。さらなる実施形態では、微細構造体の少なくとも一部は、非対称の断面寸法形状を有する。

【0020】

諸実施形態では、微細構造体を形成するのに使用されるポリマーキャスト溶液中の少なくとも1種のポリマーの濃度は、ポリマーのエンタングルメント濃度(C<sub>E</sub>)未満である。追加の実施形態では、微細構造体を形成するのに使用されるポリマーキャスト溶液中の少なくとも1種のポリマーの濃度は、ポリマーのC<sub>E</sub>である。

30

【0021】

諸実施形態では、近位層および/または遠位層の少なくとも一部は、漏斗形状を有する。

【0022】

さらなる実施形態では、微細構造体の少なくとも一部は、バックングの第1の表面に貼られている。

40

【0023】

追加の実施形態では、バックングの少なくとも一部は、近位層を形成する。諸実施形態では、微細構造体装置は、第1の表面およびそれと反対の第2の表面を有する担体(substrate)を含み、バックングの第2の表面は、担体の第1の表面に貼られている。

【0024】

追加の実施形態では、微細構造体装置は、第1の表面およびそれと反対の第2の表面を有する担体、担体の第1の表面に貼られ、担体から外側に延在する複数の微細構造体を含む微細構造体アレイを含み、微細構造体は、生分解性遠位層および遠位層と担体の第1の表面との間に位置した近位層から構成され、遠位層は、少なくとも1種の疎水性ポリマー

50

および少なくとも1種の治療剤から構成され、遠位層の少なくとも一部は、皮膚内にアレイを挿入すると容易に脱離する。

【0025】

さらなる実施形態では、微細構造体装置は、第1の表面およびそれと反対の第2の表面を有するバックング、バックングの第1の表面上に貼られ、バックングから外側に延在する複数の微細構造体を含む微細構造体アレイを含み、微細構造体は、生分解性遠位層および遠位層とバックングの第1の表面との間に位置した近位層を含み、遠位層は、少なくとも1種のポリマーおよび約1~90%の治療剤から構成され、遠位層の少なくとも一部は、皮膚内にアレイを挿入すると容易に脱離する。

【0026】

他の実施形態では、微細構造体装置は、第1の表面およびそれと反対の第2の表面を有するバックング、バックングの第1の表面上に貼られ、バックングから外側に延在する複数の微細構造体を含む微細構造体アレイを含み、微細構造体は、生分解性遠位層および遠位層とバックングの第1の表面との間に位置した近位層を含み、遠位層は、少なくとも1種のポリマーおよび治療剤から構成され、少なくとも1種のポリマーは、少なくとも約体温を上回るガラス転移温度(Tg)を有し、遠位層の少なくとも一部は、皮膚内にアレイを挿入すると容易に脱離する。

【0027】

追加の実施形態では、微細構造体装置は、第1の表面およびそれと反対の第2の表面を有するバックング、バックングの第1の表面上に貼られ、バックングから外側に延在する複数の微細構造体を含む微細構造体アレイを含み、微細構造体は、生分解性遠位層および遠位層とバックングの第1の表面との間に位置した近位層を含み、遠位層は、約1~100KDaの間の分子量を有する少なくとも1種のポリマーおよび治療剤から構成され、遠位層の少なくとも一部は、皮膚内にアレイを挿入すると容易に脱離する。

【0028】

なおいっそうの実施形態では、微細構造体装置は、第1の表面およびそれと反対の第2の表面を有するバックング、バックングの第1の表面上に貼られ、バックングから外側に延在する複数の微細構造体を含む微細構造体アレイを含み、微細構造体は、生分解性遠位層および遠位層とバックングの第1の表面との間に位置した近位層を含み、遠位層は、少なくとも1種のポリマーおよび治療剤から構成され、遠位層の少なくとも約10~100%は、皮膚内にアレイを挿入すると容易に脱離する。

【0029】

さらに別の実施形態では、微細構造体装置は、第1の表面およびそれと反対の第2の表面を有する担体、担体の第1の表面上に貼られ、担体から外側に延在する複数の微細構造体を含む微細構造体アレイを含み、微細構造体は、生分解性遠位層および遠位層と担体の第1の表面との間に位置した近位層を含み、遠位層は、少なくとも1種のポリマーおよび治療剤から構成され、第2の断面寸法直径より大きい第1の断面寸法直径を有し、遠位層の少なくとも一部は、皮膚内にアレイを挿入すると容易に脱離する。

【0030】

別の態様では、微細構造体装置を作製する方法が企図されている。一実施形態では、本方法は、溶媒中に治療剤を溶解または懸濁させて治療剤溶液または懸濁液を形成するステップと、溶媒中に少なくとも1種のポリマーを溶解させてポリマー溶液を形成するステップと、治療剤溶液または懸濁液とポリマー溶液または懸濁液を混合してポリマーマトリックス溶液または懸濁液を形成するステップと、微細構造体用空洞のアレイを有する金型上にポリマーマトリックス溶液または懸濁液を分配し、その後加圧するステップと、金型表面上の過剰の溶液または懸濁ポリマーマトリックスを除去し、マトリックスを乾燥させるステップと、金型表面上に基底部またはバックング層を分配し、基底部またはバックング層を乾燥させるステップとを含む。ある実施形態では、本方法は、担体に基底部またはバックング層を貼るステップをさらに含む。さらなる実施形態では、本方法は、担体に基底部またはバックング層を貼るために、接着剤で両面コーティングされた不織または多孔質

10

20

30

40

50

フィルムを使用するステップを含む。

【0031】

本微細構造体、アレイ、方法などの追加の実施形態は、以下の記載、図面、実施例、および特許請求の範囲から明らかとなるであろう。上記および以下の記載から認識され得るように、本明細書に記載のありとあらゆる特徴、およびこのような特徴の2つ以上のありとあらゆる組合せは、本開示の範囲内に含まれ、ただし、このような組合せの中に含まれる特徴は、相互に矛盾しない。さらに、いずれかの特徴または特徴の組合せが、本発明の任意の実施形態から特に除外される場合がある。本発明の追加の態様および利点は、特に添付の実施例および図面と併せて考慮されるとき、以下の記載および特許請求の範囲に示される。

10

本発明の実施形態において、例えば以下の項目が提供される。

(項目1)

第1の表面およびそれと反対の第2の表面を有するバックング；

前記バックングの前記第1の表面から外側に延在する複数の微細構造体を含む微細構造体アレイ

を含む、微細構造体装置であって、

前記微細構造体は、生分解性遠位層および前記遠位層と前記バックングの前記第1の表面との間に位置した少なくとも1つの近位層を含み、

前記遠位層は、少なくとも1種の治療剤および少なくとも1種のポリマーから構成され

20

、前記遠位層の少なくとも一部は、皮膚内に前記アレイを挿入すると容易に脱離する、微細構造体装置。

(項目2)

前記遠位層の前記少なくとも1種のポリマーが、少なくとも1種の疎水性ポリマーを含む、項目1に記載の微細構造体装置。

(項目3)

前記遠位層の前記少なくとも1種のポリマーが、少なくとも1種の疎水性ポリマーおよび約0～99%の少なくとも1種の親水性ポリマーを含む、項目1または2に記載の微細構造体装置。

30

(項目4)

前記遠位層の前記少なくとも1種のポリマーが、少なくとも1種の疎水性ポリマーおよび約0～50%の親水性ポリマーを含む、前記項目のいずれかに記載の微細構造体装置。

(項目5)

前記遠位層の前記少なくとも1種のポリマーが、少なくとも1種の疎水性ポリマーおよび約0～20%の親水性ポリマーを含む、前記項目のいずれかに記載の微細構造体装置。

(項目6)

前記少なくとも1種の治療剤が、溶媒または共溶媒中で前記少なくとも1種のポリマーと少なくとも部分的に可溶性である小分子薬物である、前記項目のいずれかに記載の微細構造体装置。

40

(項目7)

前記遠位層が、約1～99%の前記小分子薬物を含む、項目6に記載の微細構造体装置。

(項目8)

前記遠位層が、約1～50%の前記小分子薬物を含む、項目6に記載の微細構造体装置。

(項目9)

前記遠位層が、約5～40%の前記小分子薬物を含む、項目6に記載の微細構造体装置。

(項目10)

前記遠位層が、約10～30%の前記小分子薬物を含む、項目6に記載の微細構造体装

50

置。

(項目 1 1)

前記少なくとも 1 種の治療剤が、前記遠位層中に分散される、前記項目のいずれかに記載の微細構造体装置。

(項目 1 2)

前記遠位層が、約 1 ~ 90 % の分散された前記治療剤を含む、項目 1 1 に記載の微細構造体装置。

(項目 1 3)

前記遠位層が、約 1 ~ 50 % の分散された前記治療剤を含む、項目 1 1 に記載の微細構造体装置。

(項目 1 4)

前記遠位層が、約 10 ~ 40 % の分散された前記治療剤を含む、項目 1 1 に記載の微細構造体装置。

(項目 1 5)

前記遠位層が、約 20 ~ 30 % の分散された前記治療剤を含む、項目 1 1 に記載の微細構造体装置。

(項目 1 6)

前記少なくとも 1 種のポリマーが、室温でガラス状態にある、前記項目のいずれかに記載の微細構造体装置。

(項目 1 7)

前記少なくとも 1 種のポリマーが、約体温を上回るガラス転移温度 (  $T_g$  ) を有する、前記項目のいずれかに記載の微細構造体装置。

(項目 1 8)

前記遠位層の少なくとも約 10 % が、皮膚内に前記アレイを挿入すると容易に脱離する、前記項目のいずれかに記載の微細構造体装置。

(項目 1 9)

前記遠位層の少なくとも約 50 % が、皮膚内に前記アレイを挿入すると容易に脱離する、前記項目のいずれかに記載の微細構造体装置。

(項目 2 0)

前記遠位層の少なくとも約 70 % が、皮膚内に前記アレイを挿入すると容易に脱離する、前記項目のいずれかに記載の微細構造体装置。

(項目 2 1)

前記遠位層の少なくとも約 90 % が、皮膚内に前記アレイを挿入すると容易に脱離する、前記項目のいずれかに記載の微細構造体装置。

(項目 2 2)

前記遠位層の約 100 % が、皮膚内に前記アレイを挿入すると容易に脱離する、前記項目のいずれかに記載の微細構造体装置。

(項目 2 3)

前記微細構造体の少なくとも一部が、第 2 の断面寸法直径より大きい第 1 の断面寸法直径を有する、前記項目のいずれかに記載の微細構造体装置。

(項目 2 4)

前記微細構造体の少なくとも一部が、菱形、長方形、および長円形からなる群より選択される断面寸法形状を有する、項目 2 3 に記載の微細構造体装置。

(項目 2 5)

前記微細構造体の少なくとも一部が、非対称の断面寸法形状を有する、項目 2 3 または 2 4 に記載の微細構造体装置。

(項目 2 6)

前記微細構造体を形成するのに使用されるポリマーキャスト溶液中の前記少なくとも 1 種のポリマーの濃度が、前記ポリマーのエンタングルメント濃度 (  $C_E$  ) 未満である、前記項目のいずれかに記載の微細構造体装置。

10

20

30

40

50

(項目 27)

前記微細構造体を形成するのに使用されるポリマーキャスト溶液中の前記少なくとも1種のポリマーの濃度が、前記ポリマーの $C_F$ である、項目1から25のいずれか一項に記載の微細構造体装置。

(項目 28)

前記近位層および/または遠位層の少なくとも一部が、漏斗形状を有する、前記項目のいずれかに記載の微細構造体装置。

(項目 29) 前記微細構造体が、前記バックングの前記第1の表面に貼られている、前記項目のいずれかに記載の微細構造体装置。

(項目 30)

前記バックングの少なくとも一部が、前記近位層を形成する、項目1から29のいずれか一項に記載の微細構造体装置。

(項目 31)

第1の表面およびそれと反対の第2の表面を有する担体をさらに含み、前記バックングの前記第2の表面が、前記担体の前記第1の表面に貼られている、前記項目のいずれかに記載の微細構造体装置。

(項目 32)

前記遠位層が、前記少なくとも1種のポリマーおよび約1~90%の前記少なくとも1種の治療剤から構成される、前記項目のいずれかに記載の微細構造体装置。

(項目 33)

前記少なくとも1種のポリマーのうちの少なくとも1種が、約1~100kDaの間の分子量を有する、前記項目のいずれかに記載の微細構造体装置。

(項目 34)

前記遠位層が、第2の断面寸法直径より大きい第1の断面寸法直径を有する、項目23に記載の微細構造体装置。

(項目 35)

微細構造体装置を作製する方法であって、  
溶媒中に治療剤を溶解または懸濁させて治療剤溶液または懸濁液を形成するステップと

溶媒中に少なくとも1種のポリマーを溶解させてポリマー溶液を形成するステップと、  
前記治療剤溶液または懸濁液と前記ポリマー溶液または懸濁液を混合してポリマーマトリックス溶液または懸濁液を形成するステップと、

微細構造体用空洞のアレイを有する金型上に前記ポリマーマトリックス溶液または懸濁液を分配し、その後加圧するステップと、

前記金型表面上の過剰の溶液または懸濁ポリマーマトリックスを除去し、前記マトリックスを乾燥させるステップと、

前記金型表面上に基底部またはバックング層を分配するステップと、

前記基底部またはバックング層を乾燥させるステップと

を含む、方法。

(項目 36)

担体に前記基底部またはバックング層を貼るステップをさらに含む、項目35に記載の方法。

(項目 37)

担体に前記基底部またはバックング層を貼るために、接着剤で両面コーティングされた不織または多孔質フィルムを使用するステップをさらに含む、項目36に記載の方法。

【図面の簡単な説明】【0032】

【図1】図1は、例示的な一つの微細構造体アレイの顕微鏡画像である。

【図2】図2は、担体上に少なくとも1つの遠位層および1つの近位層を有する微細構造体を示す典型的な微細構造体アレイの図である。

10

20

30

40

50

【図3】図3A～3Bは、5分間皮膚に施用する前（図3A）および後（図3B）の典型的な微細構造体アレイの顕微鏡画像である。

【図4】図4は、皮膚に移植された微細構造体先端部を示す、5分間微細構造体アレイを施用した後のブタ皮膚の顕微鏡画像である。

【図5】図5A～5Bは、漏斗形状を有する典型的な微細構造体の図である。図5Aは、微細構造体の正面斜視図であり、図5Bは、側面図である。

【図6】図6は、微細構造体が円柱状漏斗形状を有する微細構造体アレイの顕微鏡画像である。

【図7】図7A～7Cは、本明細書に記載のアレイの微細構造体の典型的な形状の図である。

【図8】図8A～8Bは、漏斗形状を含む微細構造体の典型的な形状の図である。図8Aは、漏斗形状の遠位部分を伴ったピラミッド型先端部を有する微細構造体を表す。図8Bは、円錐形先端部、円柱状軸部、および円錐形漏斗遠位部分を有する微細構造体を表す。

【発明を実施するための形態】

【0033】

様々な微細構造体の厚さおよび形状は、デバイスの理解を促進するために図面内で誇張されていることが認識されるであろう。図面は、必ずしも「一定の縮小拡大比」でない。

【0034】

次に様々な態様を以下により完全に記載する。しかし、このような態様は、多くの異なる形態で具現化することができ、本明細書に示される実施形態に限定されると解釈されるべきでなく、むしろこれらの実施形態は、本開示が徹底的かつ完全となり、当業者にその範囲を十分に伝えることになるように提供されている。

【0035】

本開示を実践すると、別段の指定のない限り、当技術分野の技術の範囲内である化学、生化学、および薬理学の従来法を使用することになる。このような技法は、文献に十分に説明されている。例えば、A. L. Lehninger, *Biochemistry* (Worth Publishers, Inc., 現行版); MorrisonおよびBoyd, *Organic Chemistry* (Allyn and Bacon, Inc., 現行版); J. March, *Advanced Organic Chemistry* (McGraw Hill, 現行版); Remington: *The Science and Practice of Pharmacy*, A. Gennaro 編, 20版; Goodman & Gilman *The Pharmacological Basis of Therapeutics*, J. Griffith Hardman, L. L. Limbird, A. Gilman, 10版を参照。

【0036】

値の範囲が提供されている場合、その範囲の上限と下限との間の各介在値、およびその述べた範囲内の任意の他の述べた値または介在値が本開示内に包含されることが意図されている。例えば、 $1\ \mu\text{m}$ ～ $8\ \mu\text{m}$ の範囲が述べられている場合、 $2\ \mu\text{m}$ 、 $3\ \mu\text{m}$ 、 $4\ \mu\text{m}$ 、 $5\ \mu\text{m}$ 、 $6\ \mu\text{m}$ 、および $7\ \mu\text{m}$ 、ならびに $1\ \mu\text{m}$ 以上の値の範囲および $8\ \mu\text{m}$ 以下の値の範囲も明示的に開示されることが意図されている。

【0037】

I. 定義

本明細書で使用する場合、単数形の「a」、「an」、および「the」は、文脈による別段の明らかな要求のない限り、複数形の指示対象を含む。したがって例えば、「ポリマー」への言及は、単一のポリマーおよび2つ以上の同じまたは異なるポリマーを含み、「賦形剤」への言及は、単一の賦形剤および2つ以上の同じまたは異なる賦形剤を含むなどである。

【0038】

本発明を記載および特許請求する際に、以下の専門用語は、以下に記載される定義に従って使用されることになる。

10

20

30

40

50

## 【 0 0 3 9 】

「生分解性の」は、酵素的に、非酵素的に、または両方で分解して通常の代謝経路によって排除され得る生体適合性の、かつ/または毒物学的に安全な副生成物を生成する天然または合成の材料を指す。

## 【 0 0 4 0 】

本明細書において、「体温」は、ヒトの中核体温について約  $98.6^{\circ}\text{F} \pm 1 \sim 2^{\circ}\text{F}$  である正常体温を指す。正常体温は、測定するのに使用される方法および/または測定が行われる日の時間に応じてわずかに変動することが認識されるであろう。

## 【 0 0 4 1 】

「疎水性ポリマー」は、本明細書において、水性溶媒中に不溶性であるか、または不十分に可溶性であるポリマーを指す。「親水性ポリマー」は、本明細書において、水性溶媒中に可溶性であるか、または実質的に可溶性であるポリマーを指す。

10

## 【 0 0 4 2 】

用語「微細突起部」、「微細突出部」、「微細構造体」、または「マイクロニードル」は、角質層または他の生体膜の少なくとも一部を貫通し、または突き刺すように適応したエレメントを指すのに本明細書で互換的に使用される。例えば、例示的な微細構造体として、本明細書で提供されるものに加えて、米国特許第 6, 219, 574 号に記載のマイクロブレード、米国特許第 6, 652, 478 号に記載の刃が付いたマイクロニードル、および米国特許出願公開第 2008/0269685 号に記載の微細突起部を挙げることができる。

20

## 【 0 0 4 3 】

「任意選択の」または「任意選択で」は、引き続いて記載される状況が行われても、行われなくてもよく、その結果その記載は、その状況が行われる場合およびそれが行われない場合を含むことを意味する。

## 【 0 0 4 4 】

「実質的に」または「本質的に」は、ほぼ全くまたは完全に、例えば、ある所与の量の 90 ~ 95 % またはそれ以上を意味する。

## 【 0 0 4 5 】

「経皮の」は、局所療法および/または全身療法のための皮膚内へのかつ/または皮膚を通じた作用剤の送達を指す。同じ発明の原理を、口、胃腸管、血液脳関門、または他の体組織もしくは臓器の内部を裏打ちするものなどの他の生体膜、あるいは手術中、または腹腔鏡検査もしくは内視鏡検査などの手順中に露出される、またはアクセス可能である生体膜を通じた投与に適用する。

30

## 【 0 0 4 6 】

「水溶性」である材料は、水性溶媒中に可溶性または実質的に可溶性であり、その結果材料が、性質上実質的に水性である皮膚または他の膜中に、これらの内部で、またはこれらの下に溶解するとして定義することができる。

## 【 0 0 4 7 】

## II . 微細構造体アレイ

本アレイおよび方法で使用するのに適した微細構造体アレイの一般的な特徴は、米国特許出願公開第 2008/0269685 号、米国特許出願公開第 2011/0006458 号、および米国特許出願公開第 2011/0276028 号に詳細に記載されており、これらの内容全体は、参照により本明細書に明示的に組み込まれている。

40

## 【 0 0 4 8 】

図 1 は、典型的な微細構造体アレイを示す画像である。このアレイ中の微細構造体は、担体に隣接する基底層または近位層、および近位層に隣接する遠位層を有する。好ましくは、遠位層は、少なくとも 1 種の治療剤を含む。好ましくは、微細構造体の少なくとも一部は、微細構造体アレイが皮膚に施用された後、アレイから分離し、脱離し、切断され、破損し、砕け散り、または分断して、担体および任意の残りの微細構造体が皮膚から除去された後に皮膚内に残る。

50

## 【 0 0 4 9 】

図2は、遠位層14および近位層16を有する微細構造体12を示す典型的な微細構造体アレイ10を例示する。この実施形態では、微細構造体は一般に、少なくとも1つのドラッグインチップ(DIT)層14および少なくとも1つの近位層16を含むと特徴付けられる。任意の数の中間層が遠位層14と近位層16との間に含まれ得ることが認識されるであろう。微細構造体12は一般に、アレイ10を形成するために第1の表面20および第2の表面22を有する基部、担体、またはバッキング層18上に位置づけされる。微細構造体は、任意の適当な手段によって担体に付着され得る。限定されない一実施形態では、微細構造体は、接着剤を使用して担体に付着される。適当な接着剤としては、それだけに限らないが、アクリル系接着剤、アクリレート接着剤、感圧接着剤、両面粘着テープ、両面接着剤被覆不織または多孔質フィルム、およびUV硬化性接着剤がある。1つの典型的な両面テープは、3Mから入手可能な#1513両面医療テープである。1つの典型的であるが限定されないUV硬化性接着剤は、Dymaxから入手可能な1187-M UV光硬化性接着剤である。当技術分野で公知の任意の医療用デバイス接着剤が適するはずであることが認識されるであろう。別の実施形態では、微細構造体の少なくとも一部は、担体と一体となっている。担体またはバッキング層は、近位層のすべてまたは一部を含み得ることが認識されるであろう。担体またはバッキング層が近位層のすべてを含む実施形態では、微細構造体は、担体/バッキング層と遠位層との間に追加の層を含む場合があり、または遠位層は、微細構造体の近位部分を形成する担体/バッキング層の一部と隣り合う場合がある。図2で見られるように、微細構造体は一般に、担体からある角度で上向きに延在する。好適な実施形態では、微細構造体は、担体に対して実質的に垂直に延在する。

10

20

## 【 0 0 5 0 】

担体および/またはバッキング層18は一般に、1種または複数の生体適合性および/または非生分解性材料で形成される。担体および/またはバッキング層は、微細構造体に必要な支持体をもたらす任意の適当な材料で形成され得る。好ましくは、担体および/またはバッキング層は、少なくとも患者の皮膚20と接触しうる表面上で生体適合性である合成または天然の材料で形成される。適当な材料としては、それだけに限らないが、金属、ケイ素、および/またはポリマーがある。適当な金属としては、それだけに限らないが、チタン、タンタル、ステンレス鋼およびコバルト-クロム合金などの合金、またはこれらの組合せがある。ある実施形態では、担体および/またはバッキング層は、1種または複数のポリマーを含む。ある実施形態では、担体および/またはバッキング層は、1種または複数の不水溶性ポリマーを含む。適当なポリマーとしては、それだけに限らないが、ポリエチレンテレフタレートおよびポリエーテルエーテルケトン、ポリカーボネート、ポリエチレン、または他のフィルム形成ポリマーがある。さらなる適当なポリマーは、米国特許第7,785,301号に記載されており、これは、その全体が本明細書に組み込まれている。担体および/またはバッキング層は、剛性、実質的に剛性であり得、または患者の皮膚の表面に順応するように少なくとも部分的に可撓性であり得る。いずれにしても、担体および/またはバッキング層は、微細構造体が患者の皮膚を少なくとも部分的に貫通するのを助け、または可能にするように十分に強くかつ/または剛性であるべきである。担体および/またはバッキング層は、一般に実質的に平面であるが、起伏があってもよい。

30

40

## 【 0 0 5 1 】

微細構造体自体に言及すると、一般に微細構造体の少なくとも一部は、基部を超える高さ、または表皮の少なくとも一部を突き刺すのに十分な構造を有する。諸実施形態では、微細構造体は、角質層のすべてまたは一部を突き刺すのに十分な高さを有する。一般に、微細構造体は、神経受容体の密度が低い表皮を貫通する高さを有する。諸実施形態では、微細構造体の少なくとも一部は、少なくとも約50 $\mu\text{m}$ 、または少なくとも約100 $\mu\text{m}$ 、または少なくとも約150 $\mu\text{m}$ 、または少なくとも約200 $\mu\text{m}$ 、または少なくとも約250 $\mu\text{m}$ 、または少なくとも約300 $\mu\text{m}$ の高さを有する。一般に、微細構造体は、約

50

1 mm以下、約500 μm以下、約300 μm以下、約200 μm以下、または約150 μm以下の高さを有する。諸実施形態では、微細構造体は、約50 μm～1 mmの間の高さを有する。アレイ内の微細構造体は、異なる高さを有し得ることが認識されるであろう。微細構造体は、少なくとも10 : 1、好ましくは少なくとも約5 : 1、より好ましくは少なくとも約3 : 1、または少なくとも約2 : 1、または少なくとも約1 : 1のアスペクト比（高さと基部における直径）を有し得る。表皮層および/または真皮層の深さは、体の範囲に応じて異なり得るので、微細構造体の高さは、投与部位に応じて調整され得ることが認識されるであろう。

#### 【0052】

微細構造体の一例示的な形状は、例えば、六角形または斜方形の形状をした多角形底部を有する錐体である。追加の微細構造体形状には、例えば、米国特許出願公開第2004/0087992号に提供されたものが含まれる。諸実施形態では、微細構造体形状の少なくとも一部は、実質的に円柱状、錐体形状、漏斗形状、またはピラミッド型であり得る。さらなる実施形態では、微細構造体の少なくとも一部は、非対称の断面寸法形状を有する。適当な非対称形状としては、それだけに限らないが、矩形、正方形、長円形、楕円、円形、斜方形、三角形、多角形、星形などがある。一部の実施形態では、遠位層は、他の方向における断面寸法より小さい、一方向における断面寸法を有する。この構成を有する典型的な断面寸法形状としては、それだけに限らないが、矩形、斜方形形状、楕円、および長円形がある。限定されない実施形態では、微細構造体遠位層の基部は、約100 μm未満である断面寸法距離を有する。他の実施形態では、遠位層の基部は、約70 μm未満である断面寸法距離を有する。さらに他の実施形態では、遠位層の基部は、約50 μm未満である断面寸法直径を有する。さらなる実施形態では、遠位層の基部は、約50～100 μm未満、約50～70 μm未満、または約70～100 μm未満である断面寸法直径を有する。断面寸法形状は、微細構造体の長さに沿って変化し得ることが認識されるであろう。遠位先端部は、1ミクロン未満、または5ミクロン未満、または10ミクロン未満の直径を有する。微細構造体の異なる部分および/または層は、異なる断面寸法形状を有し得ることがさらに認識されるであろう。微細構造体の少なくとも一部は、その長さに沿ってかつ/または遠位先端部で1つまたは複数の刃または突刺エレメントを含み得る。

#### 【0053】

微細構造体形状は、先端部、軸部、および漏斗部の観点から理解することができる。先端部での角度は、頂点での角度、面または錐体による刃先角 (included angle) であり、約5度～約60度の値を有し得る。直線または実質的に直線の軸部は、特定の微細構造体設計において存在しても、存在しなくてもよい。軸部または先端部の基部において、遠位末端に向かって、刃先角は、不連続点または変曲点を有する。刃先角は、軸部のない先端部について頂点での角度より大きい、かつ軸部を有する微細構造体について0度より大きい値を取るように跳ぶ。この変曲点を越える微細構造体の部分は、「漏斗部」と呼ばれる場合がある。図8Aおよび8Bは、先端部24、軸部26、変曲点またはエッジ28、および漏斗部30を含む異なる領域を描写する微細構造体の横断立面図の例を示す。図8Bでは、微細構造体の直径は、遠位末端からの距離に関して線形様式よりも速く大きくなる。微細構造体が基部に向かってより厚い場合、基部に隣接する微細構造体の部分は、「近位部分」、「バッキング部分」、「基底部」、もしくは「基礎」、または「上部」と本明細書で呼ばれる場合があり、皮膚を貫通しないように設計され得る。

#### 【0054】

実施例4に記載したように、近位の漏斗形状は、微細構造体の所与の全長について、比較的大きい体積が微細構造体金型内に分配されるのを可能にする。近位の漏斗形状は、微細構造体内により長い薬物含有部分をもたらす、微細構造体の高さの比例的増大を必要とすることなく、より大きい体積（満たすための）をもたらす。したがって、近位の漏斗形状は、金型の1回の充填で微細構造体の遠位部分のより大きい固体体積を可能にする。他の形状は、漏斗形状微細構造体についての1回の充填および乾燥サイクルと同じ量の固体遠位部分を達成するのに、数回の充填および乾燥サイクルを必要とする場合がある。

10

20

30

40

50

## 【 0 0 5 5 】

例示的な一実施形態では、微細構造体の少なくとも一部は、図6のレイに示した円柱状漏斗形状を有する。画像に見られるように、この形状を有する微細構造体は、円柱状軸部および近位末端の漏斗部を有する。この実施形態では、微細構造体の遠位先端部は一般に、しかし常にではなく、貫通を容易にするおよび/または促進するために鋭い先の尖ったまたは円錐型の遠位末端を有する。微細構造体は、近位末端の漏斗形状および遠位末端と近位末端との間の円柱状軸部をさらに有する。

## 【 0 0 5 6 】

漏斗形状は、製造中のピンニング（金型側への液体製剤の接着または固着）の低減を含めたいくつかの利点をもたらす。

## 【 0 0 5 7 】

漏斗部分は、貫通の深さを制限するのにも使用され得る。漏斗部は、先端部または軸部より数倍高い単位高さ当たりの体積を有するので、これはまた、先端部または軸部より数倍高い単位高さ当たりの貫通エネルギーを必要とする。したがって所与のエネルギーについて、微細構造体は一般に、先端部および軸部の長さ以下で貫通する。したがって漏斗部は、貫通の深さを制限し、それによって耐容可能な感覚を保証する微細構造体内の設計エレメントとして有効に作用する。一般に、レイ内の微細構造体の数は、好ましくは少なくとも約50、少なくとも約100、少なくとも約500、少なくとも約1000、少なくとも約1400、少なくとも約1600、または少なくとも約2000である。例えば、レイ内の微細構造体の数は、約1000～約4000、または約2000～約4000、または約2000～約3500、または約2200～約3200の範囲となり得る。微細構造体の面密度は、その小さいサイズを考慮すると、特に高くない場合があるが、例えば、 $1\text{ cm}^2$ 当たりの微細構造体の数は、少なくとも約50、少なくとも約250、少なくとも約500、少なくとも約750、少なくとも約1000、少なくとも約2000、または少なくとも約3000であり得る。

## 【 0 0 5 8 】

レイ自体は、多くの形状のいずれかを有し得る一方、レイは一般に、約5ミリメートル～約25ミリメートル、または約7～約20ミリメートル、または約8～約16ミリメートルの直径を有するサイズにされる。典型的な直径には、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、および25ミリメートルが含まれる。

## 【 0 0 5 9 】

好適な実施形態では、微細構造体の少なくとも一部の少なくとも遠位層は、生分解性、生体内分解性（*bio erodible*）、生体吸収性、および/または生体適合性ポリマーマトリックスで形成される。本微細突出部レイで使用するための生体適合性、生分解性、生体吸収性、および/または生体内分解性ポリマーとしては、それだけに限らないが、ポリ（乳酸）（PLA）、ポリ（グリコール酸）（PGA）、ポリ（乳酸-*co*-グリコール酸）（PLGA）、ポリ酸無水物、ポリオルトエステル、ポリエーテルエステル、ポリカプロラクトン（PCL）、ポリエステルアミド、ポリ（酪酸）、ポリ（吉草酸）、ポリビニルピロリドン（PVP）、ポリビニルアルコール（PVA）、ポリエチレングリコール（PEG）、PEG-PLAのブロックコポリマー、PEG-PLA-PEG、PLA-PEG-PLA、PEG-PLGA、PEG-PLGA-PEG、PLGA-PEG-PLGA、PEG-PCL、PEG-PCL-PEG、PCL-PEG-PCL、エチレングリコール-プロピレングリコール-エチレングリコールのコポリマー（PEG-PPG-PEG、Pluronic（登録商標）またはPoloxamer（登録商標）の商標名）、デキストラン、ヘタスターチ、テトラスターチ、ペンタスターチ、ヒドロキシエチルデンプン、セルロース、ヒドロキシプロピルセルロース（HPC）、ナトリウムカルボキシメチルセルロース（NaCMC）、感熱性HPMC（ヒドロキシプロピルメチルセルロース）、ポリホスファゼン、ヒドロキシエチルセルロース（HEC）、他のポリサッカライド、多価アルコール、ゼラチン、アルギネート、キトサン、ヒアルロン酸

10

20

30

40

50

およびその誘導体、コラーゲンおよびその誘導体、ポリウレタン、ならびにこれらのポリマーのコポリマーおよびブレンドがある。好適なヒドロキシエチルデンプンは、0 ~ 0.9の範囲内の置換度を有する。

#### 【0060】

微細突出部アレイの生分解性または溶解性は、糖を含めることによって促進され得る。典型的な糖としては、デキストロース、フルクトース、ガラクトース、マルトース、マルツロース (maltulose)、イソマルツロース、マンノース、ラクトース、ラクツロース、スクロース、およびトレハロースがある。糖アルコール、例えば、ラクチトール、マルチトール、ソルビトール、およびマンニトールも使用され得る。シクロデキストリン、例えば、 $\alpha$ -シクロデキストリン、例えば、ヒドロキシプロピル- $\beta$ -シクロデキストリンおよびメチル- $\beta$ -シクロデキストリンもマイクロニードルアレイ内に有利に使用することができる。糖および糖アルコールは、ペプチドおよびタンパク質の安定化、ならびに可塑化様効果を呈することによる微細突出部の機械特性の改良においても有用であり得る。

10

#### 【0061】

使用されるポリマーは、多様な一連の分子量を有し得る。ポリマーは、例えば、少なくとも約1 KDa、少なくとも約5 KDa、少なくとも約10 KDa、少なくとも約20 KDa、少なくとも約30 KDa、少なくとも約50 KDa、または少なくとも約100 KDaの分子量を有し得る。微細構造体が生分解性であることが意味される場合、より低い分子量を有する1種または複数のポリマーを含む生分解性部分(複数可)を有することが望まれる場合がある。ポリマー中の強度-分子量関係は、反転した関係であり、したがって、より低い分子量を有するポリマーは、より低い強度を有し、より生分解性である傾向となる。より低い分子量を有するさらなるポリマーは、より低い強度に起因して分断する可能性が高くなる。一実施形態では、少なくとも遠位層は、より低い分子量を有する少なくとも1種のポリマーを含む。一実施形態では、少なくとも遠位層は、約100 KDa未満の分子量を有する少なくとも1種のポリマーを含む。別の実施形態では、少なくとも遠位層は、約20 KDa未満の分子量を有する少なくとも1種のポリマーを含む。他の実施形態では、少なくとも遠位層は、約1 KDa未満、約5 KDa未満、約10 KDa未満、約15 KDa未満、または約20 KDa未満の分子量を有する少なくとも1種のポリマーを含む。一実施形態では、少なくとも遠位層は、約1 K ~ 100 KDaの間または約1 K ~ 20 KDaの間の分子量を有する少なくとも1種のポリマーを含む。他の実施形態では、遠位層は、約1 K ~ 100 KDaの間、約1000 ~ 5000 Daの間、約1000 ~ 10,000 Daの間、約1000 ~ 15,000 Daの間、約5000 ~ 10,000 Daの間、約5000 ~ 15,000 Daの間、約5000 ~ 20,000 Daの間、約10,000 ~ 15,000 Daの間、約10,000 ~ 20,000 Daの間、および約15,000 ~ 20,000 Daの間の分子量を有する少なくとも1種のポリマーを含む。遠位層は、より低い分子量を有する1種または複数のポリマーを含み得る一方、近位層および/または担体は、より高い分子量を有するポリマーを含み得ることが認識されるであろう。遠位部分および/または近位部分のポリマーは、微細構造体の少なくとも一部の分離または脱離を促進するために、ポリマーの分子量に少なくとも部分的に基づいて選択されることが認識されるであろう。

20

30

40

#### 【0062】

他の実施形態では、少なくとも遠位層は、少なくとも1種の疎水性ポリマーを含む。一実施形態では、遠位層は、親水性ポリマーとともに、またはこれを伴わないで、1種または複数の疎水性ポリマーを含むポリマーマトリックスで形成される。親水性ポリマーは、水を吸収して膨潤し、遠位層の強度を弱め、したがって、脱離するのをより容易にする傾向がある。疎水性ポリマーは、全く水を吸収しにくいものとなり、したがって、最初に脆性である場合、脆性のままであるはずである。これらの脆性ポリマーは、分断するのがより容易である。一実施形態では、ポリマーマトリックスは、1 ~ 100%の疎水性ポリマー(複数可)および0 ~ 99%の親水性ポリマー(複数可)を含む。他の実施形態では、

50

ポリマーマトリックスは、50～100%の疎水性ポリマー（複数可）および0～50%の親水性ポリマー（複数可）を含む。さらに別の実施形態では、ポリマーマトリックスは、80～100%の疎水性ポリマー（複数可）および0～20%の親水性ポリマー（複数可）を含む。マトリックスの疎水性および/または親水性ポリマー部分は、1種または複数のポリマーを含み得ることが認識されるであろう。適当な疎水性および/または親水性ポリマーは、当技術分野で公知である。典型的な疎水性ポリマーとしては、それだけに限らないが、PLA、 $\epsilon$ -ヒドロキシ酸、例えば、PLGA、ポリカプロラクトン、およびポリ酸無水物などがある。疎水性および/または親水性ポリマーは、所望の分解速度を達成するように選択され得ることが認識されるであろう。さらに、ポリマーは、所望の分解速度を達成するように共重合され得る。コポリマーについて、モノマーの比は、所望の疎水性/親水性および/または分解速度を達成するように調整され得ることがさらに認識されるであろう。例えば、ラクチドに富んだPLGAコポリマーは、グリコリドに富んだPLGAコポリマーより疎水性である。さらに、マトリックス中の疎水性：親水性ポリマーの比は、所望の分解速度を達成するように選択され得る。ポリマーおよび/または比の選択を使用することによって、所望の脆性を達成して微細構造体の分離または脱離を促進することができることが認識されるであろう。

#### 【0063】

ある特定の半結晶性および非晶質ポリマーは、ガラス転移温度( $T_g$ )を呈する。ポリマーの $T_g$ は、相対的に脆性である硬いガラス様状態からゴム様状態へポリマーが転移する温度である。ガラス状態にあるポリマーは、分断するのがより容易である。したがって、使用中 $T_g$ 未満である、微細構造体の一部についてのポリマーを選択することが望ましい場合がある。一実施形態では、微細構造体の少なくとも一部は、室温でガラス状態にある少なくとも1種のポリマーで形成される。別の実施形態では、微細構造体の少なくとも近位層および/または遠位層は、室温（一般に約16～30の間、好ましくは約20～25の間）でガラス状態にあるポリマーマトリックスで形成される。他の実施形態では、微細構造体の少なくとも近位層および/または遠位層は、体温、一般に中核体温（約98.6°F $\pm$ 1°）でガラス状態にあるポリマーマトリックスで形成される。これは、使用中相対的に脆性であり、したがってよりアレイから脱離または分断しやすい近位層および/または遠位層をもたらす。したがって、脱離範囲は、所望の温度でガラス状態にあるポリマーマトリックスの脱離用層を形成することによって制御され得る。限定されない実施形態では、微細構造体の少なくとも一部は、室温以上で $T_g$ を有する少なくとも1種のポリマーで形成される。諸実施形態では、少なくとも1種のポリマーは、約20以上で $T_g$ を有する。さらなる実施形態では、少なくとも1種のポリマーは、約20°～25以上で $T_g$ を有する。他の実施形態では、微細構造体の少なくとも一部は、約正常体温以上で $T_g$ を有する少なくとも1種のポリマーで形成される。一実施形態では、微細構造体の少なくとも一部は、約37 $\pm$ 2以上で $T_g$ を有する少なくとも1種のポリマーで形成される。諸実施形態では、少なくとも1種のポリマーは、約35～38以上で $T_g$ を有する。さらなる実施形態では、微細構造体の少なくとも一部は、体温の少なくとも約5°～10°上で $T_g$ を有する少なくとも1種のポリマーで形成される。諸実施形態では、少なくとも1種のポリマーの少なくとも一部は、約35の少なくとも約5、少なくとも約10、または少なくとも約15上で $T_g$ を有する。他の実施形態では、微細構造体の少なくとも一部は、上記 $T_g$ の1つまたは複数を含む。ポリマーの $T_g$ を決定するための方法は、当技術分野で周知であり、これらとして、それだけに限らないが、示差走査熱量測定(DSC)および熱機械分析(thermomechanical analysis)(TMA)がある。

#### 【0064】

好ましくは、遠位層の少なくとも一部は、ポリマーマトリックス、および少なくとも1種の治療剤、活性剤、または薬物（以下、まとめて「作用剤」）を含む。投与される作用剤は、当技術分野で公知の治療剤、活性剤、または薬物のいずれかの1種または複数であり得、それとして、化合物の広いクラス、例えば、例として、かつ限定ではなく：蘇生剤

10

20

30

40

50

；鎮痛剤；関節炎治療剤；抗腫瘍薬を含めた抗がん剤；抗コリン作用薬；抗痙攣薬；抗うつ剤；抗糖尿病剤；下痢止め剤；駆虫薬；抗ヒスタミン剤；抗高脂質血症剤（*anti hyperlipidemic agent*）；抗高血圧剤；抗感染薬、例えば、抗生物質、抗真菌剤、抗ウイルス剤、および静菌剤、および殺菌性化合物など；抗炎症剤；抗片頭痛薬（*antimigraine preparation*）；制吐薬；抗パーキンソン病薬；鎮痒薬；抗精神病薬；解熱剤；鎮痙剤；抗結核剤；抗潰瘍剤；抗不安薬；食欲抑制剤；注意欠陥障害薬および注意欠陥多動性障害薬；カルシウムチャネル遮断薬、抗狭心症剤、中枢神経系剤、ベータブロッカー、および抗不整脈剤を含めた心血管薬（*cardiovascular preparation*）；腐食剤；中枢神経系刺激薬；鬱血除去剤を含めた感冒薬（*cough and cold preparation*）；サイトカイン；利尿薬；遺伝物質；薬草療法剤；抗ホルモン薬（*hormonolytic*）；催眠薬；血糖降下剤；免疫抑制剤；角質溶解剤；ロイコトリエン阻害剤；有糸分裂阻害剤；筋弛緩剤；麻薬拮抗薬；ニコチン；栄養剤、例えば、ビタミン、必須アミノ酸、および脂肪酸など；抗緑内障剤などの点眼薬；麻酔剤などの痛み緩和剤；副交感神経遮断薬；ペプチド薬；タンパク質分解酵素；精神刺激薬；喘息治療剤を含めた呼吸器薬；鎮静剤；プロゲステゲン、エストロゲン、コルチコステロイド、アンドロゲン、および同化剤を含めたステロイド；禁煙剤（*smoking cessation agent*）；交感神経様作用剤；組織治癒増強剤；精神安定薬；一般的な冠血管、末梢、および脳を含めた血管拡張剤；発疱剤（*vessicant*）；ならびにこれらの組合せなどがある。一部の実施形態では、作用剤は、タンパク質またはペプチドである。他の実施形態では、作用剤は、ワクチンである。

10

20

## 【0065】

微細構造体アレイとともに使用され得るペプチドおよびタンパク質の例としては、それだけに限らないが、副甲状腺ホルモン（*PTH*）、オキシトシン、バソプレッシン、副腎皮質刺激ホルモン（*ACTH*）、上皮増殖因子（*EGF*）、プロラクチン、黄体形成ホルモン、卵胞刺激ホルモン、ルリベリンまたは黄体形成ホルモン放出ホルモン（*LHRH*）、インスリン、ソマトスタチン、グルカゴン、インターフェロン、ガストリン、テトラガストリン、ペンタガストリン、ウロガストロン、セクレチン、カルシトニン、エンケファリン、エンドルフィン、キョートルフィン、タフトシン（*taftsin*）、サイモポエチン、サイモシン、チモスチムリン、胸腺液性因子（*thymic humoral factor*）、血清胸腺因子（*serum thymic factor*）、腫瘍壊死因子、コロニー刺激因子、モチリン、ボンベシン、ダイノルフィン（*dinorphin*）、ニューロテンシン、セルレイン、ブラジキニン、ウロキナーゼ、カリクレイン、サブスタンスP類似体およびアンタゴニスト、アンジオテンシンII、神経増殖因子、血液凝固因子VIIおよびIX、塩化リゾチーム、レニン、ブラジキニン、チロシジン、グラミシジン、成長ホルモン、メラニン細胞刺激ホルモン、甲状腺ホルモン放出ホルモン、甲状腺刺激ホルモン、パンクレオザイミン、コレシストキニン、ヒト胎盤性ラクトゲン、ヒト絨毛性ゴナドトロピン、タンパク質合成刺激ペプチド、胃抑制ペプチド、血管作動性腸管ペプチド、血小板由来増殖因子、成長ホルモン放出因子、骨形態形成タンパク質、ならびにこれらの合成類似体および修飾体、および薬理的に活性な断片がある。ペプチジル薬には、*LHRH*の合成類似体、例えば、ブセレリン、デスロレリン、フェルチレリン、ゴセレリン、ヒストレリン、ロイプロリド（リュープロレリン）、ルトレリン、ナファレリン、トリプトレリン（*tryptorelin*）、およびこれらの薬理的に活性な塩も含まれる。オリゴヌクレオチドの投与も企図されており、これらとしては、DNAおよびRNA、他の天然に存在するオリゴヌクレオチド、非天然オリゴヌクレオチド、ならびにこれらの任意の組合せおよび/または断片がある。治療抗体としては、オルソクロン（*Orthoclone*）OKT3（ムロモナブCD3）、ReoPro（アブシキシマブ）、リツキサン（*Rituxan*）（リツキシマブ）、ゼナパックス（*Zenapax*）（ダクリズマブ）、レミケード（*Remicade*）（インフリキシマブ）、シムレクト（*Simulect*）（バシリキシマブ）、シナジス（*Synagis*）（パリビズマブ）

30

40

50

、ハーセプチン (Herceptin) (トラスツズマブ)、マイロターグ (Mylotarg) (ゲムツズマブオゾガマイシン)、CroFab、DigiFab、キャンパス (Campath) (アレムツズマブ)、およびゼヴァリン (Zevalin) (イブリツモマブチウキセタン) がある。

【0066】

他の実施形態では、遠位層の少なくとも一部は、予防および/または治療ワクチンとして使用するのに適した作用剤を含む。ワクチンの例としては、それだけに限らないが、水痘、ジフテリア、百日咳 (pertussis)、肝炎 (Aおよび/またはB)、ヒトパピローマウイルス、インフルエンザ、麻疹、流行性耳下腺炎、風疹、百日咳 (whooping cough)、ポリオ、破傷風、髄膜炎、帯状疱疹などのワクチンがある。

10

【0067】

別の実施形態では、遠位層の少なくとも一部は、獣医学的な使用に適した作用剤を含む。このような使用には、それだけに限らないが、治療的、および診断上の獣医学的な使用が含まれる。

【0068】

ポリマーマトリックス中に薬物を添加すると、ポリマー (複数可) および/またはマトリックスのTgが影響され得ることが認識されるであろう。マトリックス中の薬物の量は、マトリックスについて所望のTgおよび/または生じる脆性/弾性を達成するように選択され得る。作用剤は、マトリックスに添加されると可塑剤として作用し、マトリックスのTgを低下させ、微細構造体の強度を弱める場合がある。さらに、マトリックス中に負荷される作用剤の量は、ポリマーマトリックスのTgおよび/または脆性/弾性に影響し得る。

20

【0069】

一実施形態では、作用剤は、小分子薬物である。限定されない実施形態では、ポリマーマトリックスは、溶媒または共溶媒中で少なくとも1種のポリマーと少なくとも部分的に可溶性である少なくとも約1~99%の1種または複数の小分子薬物を含む。他の実施形態では、薬物負荷は、マトリックス中、少なくとも約5~50%の薬物、少なくとも約5~40%の薬物、または少なくとも約10~30%の薬物である。溶媒または共溶媒中で少なくとも1種のポリマーと可溶性でない作用剤は、マトリックス中に粒子形態で添加され、懸濁または分散される場合がある。この製剤は、少なくともタンパク質およびペプチドなどの大型分子薬物について機能することになる。懸濁液または分散液については、マトリックス中の薬物負荷は一般に、それだけに限らないが、少なくとも約1~99%、少なくとも約1~90%、少なくとも約5~50%、好ましくは少なくとも約10~40%、または少なくとも約20~30%である。

30

【0070】

微細構造体は、各層中に1種または複数の作用剤を含み得ることが認識されるであろう。微細構造体の少なくとも一部は、1種または複数の作用剤を含有することができるコーティングを含み得ることがさらに認識されるであろう。

【0071】

他の実施形態では、少なくとも1種のポリマーは、ポリマーのエンタングルメント濃度 ( $C_E$ ) 未満である、またはそれに近い濃度でマトリックス中に含まれる。エンタングルメント濃度は、ポリマー鎖が相互に巻き付き、もつれた状態になる、マトリックス中のポリマーの濃度である。もつれたポリマー鎖は、ポリマーのマトリックス内で移動する能力を減少させ、したがって微細構造体の部分の脱離または分断する能力を減少させる。 $C_E$  は、分子量に依存する。なぜなら、より低い濃度でより長い鎖が重なり、次いでもつれるためである。反対に、より低い分子量を有するポリマーは、より高い $C_E$  を有する。ある実施形態では、微細構造体を調製するのに使用されるポリマーキャスト溶液中の少なくとも1種のポリマーの濃度は、そのポリマーの $C_E$  以下である。 $C_E$  は、例えば、ポリマー溶液の粘度測定によって決定することができる。ポリマー濃度に対する粘度の両対数プロットによって、1つの傾きから別の傾きへの転移点がエンタングルメント濃度とし

40

50

て推定される。

【0072】

図2でさらに見られるように、微細構造体は、1つまたは複数の近位層16を含む。近位層は、好ましくは、担体の第1の表面および遠位層に付着され、または貼られ、またはこれらと一体となっている。微細構造体が以下に論じる1つまたは複数の中間層を含む場合、近位層は、担体の第1の表面および隣り合う中間層に付着され、または貼られ、またはこれらと一体となっていることが認識されるであろう。近位層は一般に、生体適合性である。近位層は、1種または複数の生分解性および/または非生分解性ポリマーを含み得る。適当な生分解性ポリマーは、遠位層に関して記載されている。適当な非生分解性ポリマーは、当技術分野で公知であり、これらとしては、それだけに限らないが、両親媒性ポリウレタン、ポリエーテルポリウレタン(PEU)、ポリエーテルエーテルケトン(PEEK)、およびポリアミド-イミド(PAI)がある。別の実施形態では、近位層は、接着剤層である。1つの適当な接着剤は、Dymax(登録商標)1187-M UV医療用デバイス接着剤である。任意の生体適合性接着剤が、近位層とともに、近位層中で、かつ/または近位層として使用するのに適していることが認識されるであろう。この層は、感圧接着剤で両面コーティングされた不織または多孔質フィルムであってもよい。

10

【0073】

1つまたは複数の層を近位16層と遠位14層との間に含めることができることが認識されるであろう。これらの中間層は、生分解性または非生分解性マトリックスを含み得る。中間層は、遠位層(複数可)の脱離を促すように処方され得る。生分解性中間層は、遠位層中の作用剤と同じ、または異なる1種または複数の作用剤を含有し得る。一実施形態では、中間層は、遠位層中の作用剤と異なる作用剤を含む。別の実施形態では、中間層は、遠位層中の作用剤の作用を改良または調節するアジュバントまたは他の作用剤を含む。限定しない一例では、遠位層は、ワクチンを含み得、一方、中間層は、ワクチンのアジュバントを含む。さらなる実施形態では、中間層は、遠位層中のものと同じ作用剤を含む。この実施形態では、作用剤は、遠位層中に存在するものと異なる用量(より高い、またはより低い)で存在する場合がある。さらに、中間層は、遠位層より速いまたは遅い速度で分解し得る。例えば、遠位層は、急速に(例えば、数分~数時間)分解することができ、作用剤の初期用量をもたらす、一方、中間層は、より徐々に(例えば、数時間~数日、数週間、または数カ月)分解し、作用剤の徐放をもたらす。中間層も、微細構造体の分離または脱離を制御するのに使用され得る。例えば、中間層は、脱離を促して遠位層全体が患者の皮膚内に配置されるのを保証するように処方され得る。

20

30

【0074】

好ましくは、微細構造体の少なくとも一部は、微細構造体が組織内に挿入された後脱離または離脱し、正常なプロセスによって分解または除去されるまで皮膚内に残る。好ましくは、遠位層の少なくとも一部は、皮膚内に挿入された後、微細構造体から脱離する。遠位層は、遠位層内のある点で脱離することができ、または遠位層は、遠位層と近位層との交点もしくは接合点で脱離することができる。他の実施形態では、微細構造体は、遠位層と近位層との間に位置した中間層で、または中間層付近で脱離する。脱離点は、十分な作用剤が、処置に有効であるように脱離部分内に含有されている限り重大ではない。一実施形態では、遠位層の少なくとも約10%が微細構造体から脱離する。さらなる実施形態では、遠位層の少なくとも約25%、少なくとも約50%、少なくとも約70%、少なくとも約75%、少なくとも約80%、少なくとも約90%、少なくとも約95%、少なくとも約99%、または少なくとも約100%が微細構造体から脱離する。他の実施形態では、遠位層の少なくとも約10~100%が微細構造体から脱離する。追加の実施形態では、遠位層の少なくとも約15~100%、少なくとも約25~100%、少なくとも約30~100%、少なくとも約40~100%、少なくとも約50~100%、少なくとも約60~100%、少なくとも約70~100%、少なくとも約75~100%、少なくとも約80~100%、少なくとも約90~100%、少なくとも約95~100%、または少なくとも約99~100%が、微細構造体から脱離する。一実施形態では、遠位先端

40

50

部は、皮膚の表面より下で脱離する。これは、脱離した先端部全体が皮膚内で分解し、それによってマトリックス中の作用剤のすべて、実質的にすべて、またはほとんどを皮膚内に放出することを保証する。遠位先端部を皮膚表面より下で脱離させると、埋まった先端部の頂部の上で皮膚が閉じることを可能にすることもでき、それにより挿入範囲の治癒が促され、患者に刺激性であり得る、微細構造体の皮膚からの伸出が防止される。

【0075】

微細構造体の少なくとも一部は、皮膚内にアレイを挿入すると、またはその後まもなく容易に脱離する。限定されない一実施形態では、微細構造体は、挿入後約10秒～約10分または15分以内に脱離する。諸実施形態では、微細構造体は、約1～10分、約2～10分、約3～10分、約4～10分、約5～10分、約6～10分、約7～10分、約8～10分、約9～10分、約30秒～約6分、約1～6分、約2～6分、約3～6分、約4～6分、約5～6分、約30秒～約5分、約1～5分、約2～5分、約3～5分、約4～5分、約30秒～約4分、約1～4分、約2～4分、約3～4分、約30秒～約3分、約1～3分、約2～3分、約30秒～約2分、または約1～2分以内に脱離する。他の実施形態では、微細構造体は、少なくとも約10秒、約30秒、約1分、約90秒、約2分、約3分、約4分、約5分、約6分、約7分、約8分、約9分、約10分、または約15分またはそれより短い時間以内に脱離する。

10

【0076】

限定されない実施形態では、微細構造体の脱離は、遠位先端部のすべてまたは一部が分解する前の時間に、または分解するより早く起こる。この実施形態では、微細構造体が皮膚内に挿入され、微細構造体の少なくとも一部がアレイから脱離する。脱離した微細構造体部分は、皮膚内で分解し、または分解し続ける。諸実施形態では、微細構造体の脱離は、遠位先端部の大部分が分解する前の時間に、または分解するより早く起こる。諸実施形態では、微細構造体は、遠位先端部が分解する少なくとも約10秒～約10分前に脱離する。諸実施形態では、微細構造体は、遠位先端部が分解する約30秒～約10分、約1～10分、約2～10分、約3～10分、約4～10分、約5～10分、約6～10分、約7～10分、約8～10分、約9～10分、約30秒～約6分、約1～6分、約2～6分、約3～6分、約4～6分、約5～6分、約30秒～約5分、約1～5分、約2～5分、約3～5分、約4～5分、約30秒～約4分、約1～4分、約2～4分、約3～4分、約30秒～約3分、約1～3分、約2～3分、約30秒～約2分、または約1～2分前に脱離する。他の実施形態では、微細構造体は、遠位先端部、またはその一部もしくは大部分が分解する少なくとも約10秒、約30秒、約1分、約90秒、約2分、約3分、約4分、約5分、約6分、約7分、約8分、約9分、約10分、または約15分前に脱離する。

20

30

【0077】

諸実施形態では、微細構造体の少なくとも一部の少なくとも約10～100%が容易に脱離する。具体的な限定されない実施形態では、少なくとも約10～99%、約10～95%、約10～90%、約10～85%、約10～80%、約10～75%、約10～70%、約10～65%、約10～60%、約10～50%、約10～40%、約10～30%、約30～99%、約30～95%、約30～90%、約30～85%、約30～80%、約30～75%、約30～70%、約30～65%、約30～60%、約30～50%、約30～40%、約40～99%、約40～95%、約40～90%、約40～85%、約40～80%、約40～75%、約40～70%、約40～65%、約40～60%、約40～50%、約40～40%、約50～99%、約50～95%、約50～90%、約50～85%、約50～80%、約50～75%、約50～70%、約50～65%、約50～60%、約50～50%、約50～40%、約60～99%、約60～95%、約60～90%、約60～85%、約60～80%、約60～75%、約60～70%、約60～65%、約65～99%、約65～95%、約65～90%、約65～85%、約65～80%、約65～75%、約65～70%、約65～65%、約70～99%、約70～95%、約70～90%、約70～85%、約70～80%、約70～75%、約70～65%、約70～60%、約70～50%、約70～40%、約70～30%、約80～99%、約80～95%、約80～90%、約80～85%、約80～80%、約80～75%、約80～70%、約80～65%、約80～60%、約80～50%、約80～40%、約80～30%、約80～20%、約80～10%、約90～99%、約90～95%、約90～90%、約90～85%、約90～80%、約90～75%、約90～70%、約90～65%、約90～60%、約90～50%、約90～40%、約90～30%、約90～20%、約90～10%、または約95～99%。他の実施形態では、微細構造体の少なく

40

50

とも一部の少なくとも約10%、約20%、約30%、約40%、約50%、約60%、約65%、約70%、約75%、約80%、約85%、約90%、約95%、約99%、または約100%が脱離する。

【0078】

微細構造体は、微細構造体のすべて、または一部が、皮膚内に挿入後、近位層、担体もしくはバックング、または中間層から離脱し、または溶解するように製作することができる。ある実施形態では、微細構造体は、材料が、米国特許出願第2009/0155330号に記載されているように、より低いpHでより容易に分解性である均質な材料で形成され得る。他の実施形態では、少なくとも遠位先端部は、挿入された微細構造体に隣接する内部の皮膚への接着を促す生体接着材料またはポリマーを含み得る。したがって、生体接着剤は、遠位層の脱離を促進する。他の実施形態では、微細構造体は、微細構造体の特定の範囲での脱離を促すようにエッチングし、刻み目を付け、または印を入れることができる。

10

【0079】

微細構造体は、挿入後の微細構造体のすべてまたは一部の脱離を促すようにさらに成形または処方されてもよい。微細構造体形状および含有量は、微細構造体の少なくとも一部の脱離を促しかつ/または制御するように設計され得る。例えば、微細構造体は、米国特許出願公開第2009/0043279号に記載されているように、ある特定の点で軟化または溶解するように処方され得る。さらに、ポリマー（複数可）は、1つまたは複数の層中に含めるために選択して、その層または他の層の脱離を促すことができる。例えば、疎水性ポリマー、高いTgを有するポリマー、および/または低分子量を有するポリマーを、脱離を促すために選択することができる。層の組成は、単独で、またはポリマー選択に加えて、微細構造体のすべてまたは一部の脱離を促すように調整または操作することができる。例えば、ポリマーマトリックス中の薬物の百分率および/またはマトリックス中のエンタングルメント濃度でのもしくはその付近でのポリマーの使用は、脱離を促し得る。さらに、微細構造体形状を、脱離を促すように設計または操作することができる。例には、非対称の断面直径を伴った形状を有することが含まれる。微細構造体は、上記に論じた特徴の1つもしくは複数、またはすべてを用いて処方することができ、この特徴としては、ポリマー層中の薬物の百分率を調整すること、高いTgを有するポリマーを含めること、より低い分子量を有するポリマーを使用すること、エンタングルメント濃度以下でマトリックス中にポリマーを含めること、疎水性ポリマーを使用すること、および/または微細構造体の形状を設計することがあることが認識されるであろう。

20

30

【0080】

微細構造体のすべてまたは一部は、米国特許出願公開第2012/0150023号に記載されているように、皮膚内の微細構造体の挿入および脱離の視覚上の確認を提供するためのインジケータを含み得る。インジケータは、一般に、微細構造体が分解するについて皮膚内に送達されることになるので、好ましくは生体適合性である。

【0081】

III 微細構造体アレイを作製する方法

詳細に製造方法を記載する前に、本方法は、特定の溶媒、材料、またはデバイス構造に限定されず、したがって変動し得ることが理解されるべきである。本明細書に使用される専門用語は、特定の実施形態を記載する目的のためだけであり、限定的であるように意図されていないことも理解されるべきである。

40

【0082】

異なる構成を有する様々な微細構造体アレイを形成する例は、実施例1および4に提供されている。一つの例示的方法では、アレイは、(a)微細構造体のネガ部に対応する空洞を有する金型を、生体適合性ポリマーなどの生体適合性材料および溶媒を含むキャスト溶液で満たし、(b)溶媒を除去し、(c)得られるアレイを金型から離型することによって調製される。溶媒は、任意の適当な手段によって除去することができ、これには、オープン内にてキャスト溶液で満たされた金型を乾燥させることが含まれるが

50

、それに限定されない。キャストリング溶液は、好ましくは活性剤または活性成分を含有する。1つまたは複数の実施形態では、微細構造体自体が、ポリマーマトリックス中に混合または分散された活性成分を含み、金属などの異なる生体適合性材料から作製された微細構造体またはマイクロニードル上にコーティングとして存在する活性成分を有することとは対照的である。一般に、過剰の製剤は、乾燥する前に金型表面からかき落とされ、または拭き取られる。微細構造体が担体またはバックング層と一体となっていない場合、微細構造体は、離型する前に接着剤で担体またはバックング層に貼られる。

#### 【0083】

##### IV. 使用方法

本明細書に記載の方法、キット、微細構造体アレイ、および関連デバイスは、任意の状態を処置するのに使用され得る。微細構造体アレイは、米国特許出願公開第2011/0276027号、ならびにともに2013年3月15日に提出された米国仮特許出願（代理人整理番号091500-0132および091500-0133）に記載されたアプリケーションを含めた任意の適切なアプリケーションを用いて使用することができることが認識されるであろう。これらの文献は、その全体が本明細書にそれぞれ組み込まれている。

10

#### 【実施例】

#### 【0084】

以下の実施例は、性質上例示的であり、限定的であるように決して意図されていない。数値（例えば、量、温度など）に関して正確さを保証する取り組みを行っているが、いくらかの誤差および偏差が考慮されるべきである。別段に示されていない限り、部は、重量部であり、温度は、 $^{\circ}\text{C}$ であり、圧力は、大気または大気付近である。

20

#### 【0085】

##### （実施例1）

##### 2層アレイのキャストリング

クロロジンを、35%（w/w）の濃度までアセトニトリル（ACN）/DMSO（7/3、v/v）混合物中に溶解させて、薬物溶液を形成した。

#### 【0086】

ポリ（D,L-ラクチド-co-グリコリド）（PLGA、L/G 75/25）（Durect Corporationから入手可能（PN B6007-1P）、IV 0.55~0.75）およびSurModics製PLGA（L/G 75/25）（1A、IV 0.1）を、40%の濃度までACN中に溶解させて、ポリマー溶液を形成した。

30

#### 【0087】

液体薬物製剤を、薬物溶液をポリマー溶液と混合することによって調製した。

#### 【0088】

液体薬物製剤約75 $\mu\text{L}$ をシリコン金型上に分配し、22mm $\times$ 30mmのガラスカバースリップで覆って金型上に製剤を広げ、次いで50psiで1分間加圧した。

#### 【0089】

製剤を拭い、金型をオープン内で32 $^{\circ}\text{C}$ にて約30分間乾燥させた。

#### 【0090】

UV接着剤を金型内の薬物製剤上に分配し、5mLのポリエチレンテレフタレート（PET）またはポリカーボネート（PC）フィルムで覆って接着剤を広げ、UV Fusionシステムを使用して硬化させた。UV硬化線量は、1.6J/cm<sup>2</sup>であった。硬化後、微細構造体（先端遠位層中の薬物およびPET上のUV接着剤近位層）を、11または16mmのポンチでダイカットした。

40

#### 【0091】

得られた微細構造体を顕微鏡下で検査した。

#### 【0092】

##### （実施例2）

微細構造体アレイの投与

50

治療剤を含む微細構造体アレイを、実施例 1 を踏まえて調製する。微細構造体アレイを皮膚に施用し、微細構造体の少なくとも一部を皮膚内に挿入するのに適した力を担体の第 2 の表面に加える。5 分後に、微細構造体アレイを皮膚から除去する。

【 0 0 9 3 】

微細構造体の遠位部分は、アレイの除去中に微細構造体アレイから脱離し、皮膚内に移植されたままである。図 3 A は、皮膚に施用する前の典型的な微細構造体アレイを示し、図 3 B は、施用後のアレイを示す。図 3 B に見られるように、微細構造体の遠位部分は、微細構造体の近位部分から脱離または離脱される。図 4 は、典型的な微細構造体アレイを施用および除去した後のブタの皮膚を示す。染色部内の白色ドットは、皮膚内に移植された微細構造体の遠位末端である。

10

【 0 0 9 4 】

(実施例 3)

漏斗形状の微細構造体のキャストイング

実施例 1 に記載したように調製した液体薬物溶液を、漏斗形状空洞を有する金型表面上に分配する。満たされた金型を、加圧して空洞を満たす。金型表面を拭って過剰の液体薬物溶液を金型から除去する。拭いた後、薬物溶液を含む金型を乾燥させる。乾燥中、固体の乾燥したマトリックスが、遠位の微細構造体用空洞内に形成される。この乾燥したマトリックスは、液体薬物溶液中の固形分に応じて遠位の微細構造体の一部を満たす。より高い用量の薬物を負荷するために、金型空洞は、可能な限り多くの液体薬物溶液で満たされて、薬物を含有する最大の乾燥した固体マトリックスが達成される。漏斗の体積がより大きいと、特に円筒形の微細構造体中で、乾燥後の固体マトリックスがより大きくなる。

20

【 0 0 9 5 】

1 . 第 1 の表面およびそれと反対の第 2 の表面を有するバックング ;

バックングの第 1 の表面から外側に延在する複数の微細構造体を含む微細構造体アレイを含む、微細構造体装置であって、

微細構造体は、生分解性遠位層および遠位層とバックングの第 1 の表面との間に位置した少なくとも 1 つの近位層を含み、

遠位層は、少なくとも 1 種の治療剤および少なくとも 1 種のポリマーから構成され、

遠位層の少なくとも一部は、皮膚内にアレイを挿入すると容易に脱離する、微細構造体装置。

30

【 0 0 9 6 】

2 . 遠位層が、少なくとも 1 種の疎水性ポリマーを含む、実施形態 1 に記載の微細構造体装置。

【 0 0 9 7 】

3 . 遠位層が、少なくとも 1 種の疎水性ポリマーおよび約 0 ~ 9 9 % の少なくとも 1 種の親水性ポリマーを含む少なくとも 1 種のポリマーを含む、単一のまたは組み合わせた実施形態 1 または 2 に記載の微細構造体装置。

【 0 0 9 8 】

4 . 遠位層が、少なくとも 1 種の疎水性ポリマーおよび約 0 ~ 5 0 % の親水性ポリマーを含む少なくとも 1 種のポリマーを含む、単一のまたは組み合わせた実施形態 1 から 3 に記載の微細構造体装置。

40

【 0 0 9 9 】

5 . 遠位層が、少なくとも 1 種の疎水性ポリマーおよび約 0 ~ 2 0 % の親水性ポリマーを含む少なくとも 1 種のポリマーを含む、単一のまたは組み合わせた実施形態 1 から 4 に記載の微細構造体装置。

【 0 1 0 0 】

6 . 少なくとも 1 種の治療剤が、溶媒または共溶媒中で少なくとも 1 種のポリマーと少なくとも部分的に可溶性である小分子薬物である、単一のまたは組み合わせた実施形態 1 から 5 に記載の微細構造体装置。

【 0 1 0 1 】

50

7. 遠位層が、約1～99%の小分子薬物を含む、単一のまたは組み合わせた実施形態1から6に記載の微細構造体装置。

【0102】

8. 遠位層が、約1～50%の小分子薬物を含む、単一のまたは組み合わせた実施形態1から7に記載の微細構造体装置。

【0103】

9. 遠位層が、約5～40%の小分子薬物を含む、単一のまたは組み合わせた実施形態1から8に記載の微細構造体装置。

【0104】

10. 遠位層が、約10～30%の小分子薬物を含む、単一のまたは組み合わせた実施形態1から9に記載の微細構造体装置。

10

【0105】

11. 少なくとも1種の治療剤が、遠位層中に分散される、単一のまたは組み合わせた実施形態1から10に記載の微細構造体装置。

【0106】

12. 遠位層が、約1～90%の分散された作用剤を含む、単一のまたは組み合わせた実施形態1から11に記載の微細構造体装置。

【0107】

13. 遠位層が、約1～50%の分散された作用剤を含む、単一のまたは組み合わせた実施形態1から12に記載の微細構造体装置。

20

【0108】

14. 遠位層が、約10～40%の分散された作用剤を含む、単一のまたは組み合わせた実施形態1から13に記載の微細構造体装置。

【0109】

15. 遠位層が、約20～30%の分散された作用剤を含む、単一のまたは組み合わせた実施形態1から14に記載の微細構造体装置。

【0110】

16. 少なくとも1種のポリマーが、室温でガラス状態にある、単一のまたは組み合わせた実施形態1から15に記載の微細構造体装置。

【0111】

30

17. 少なくとも1種のポリマーが、約体温を上回るガラス転移温度( $T_g$ )を有する、単一のまたは組み合わせた実施形態1から16に記載の微細構造体装置。

【0112】

18. 遠位層の少なくとも約10%が、皮膚内にアレイを挿入すると容易に脱離する、単一のまたは組み合わせた実施形態1から17に記載の微細構造体装置。

【0113】

19. 遠位層の少なくとも約50%が、皮膚内にアレイを挿入すると容易に脱離する、単一のまたは組み合わせた実施形態1から18に記載の微細構造体装置。

【0114】

20. 遠位層の少なくとも約70%が、皮膚内にアレイを挿入すると容易に脱離する、単一のまたは組み合わせた実施形態1から19に記載の微細構造体装置。

40

【0115】

21. 遠位層の少なくとも約90%が、皮膚内にアレイを挿入すると容易に脱離する、単一のまたは組み合わせた実施形態1から20に記載の微細構造体装置。

【0116】

22. 遠位層の約100%が、皮膚内にアレイを挿入すると容易に脱離する、単一のまたは組み合わせた実施形態1から21に記載の微細構造体装置。

【0117】

23. 微細構造体の少なくとも一部が、第2の断面寸法直径より大きい第1の断面寸法直径を有する、単一のまたは組み合わせた実施形態1から22に記載の微細構造体装置

50

。

## 【 0 1 1 8 】

24. 微細構造体の少なくとも一部が、菱形、長方形、および長円形からなる群より選択される断面寸法形状を有する、単一のまたは組み合わせた実施形態 1 から 23 に記載の微細構造体装置。

## 【 0 1 1 9 】

25. 微細構造体の少なくとも一部が、非対称の断面寸法形状を有する、単一のまたは組み合わせた実施形態 1 から 24 に記載の微細構造体装置。

## 【 0 1 2 0 】

26. 微細構造体を形成するのに使用されるポリマーキャスト溶液中の少なくとも 1 種のポリマーの濃度が、ポリマーのエンタングルメント濃度 ( $C_E$ ) 未満である、単一のまたは組み合わせた実施形態 1 から 25 に記載の微細構造体装置。

10

## 【 0 1 2 1 】

27. 微細構造体を形成するのに使用されるポリマーキャスト溶液中の少なくとも 1 種のポリマーの濃度が、ポリマーの  $C_E$  である、単一のまたは組み合わせた実施形態 1 から 26 に記載の微細構造体装置。

## 【 0 1 2 2 】

28. 近位層および/または遠位層の少なくとも一部が、漏斗形状を有する、単一のまたは組み合わせた実施形態 1 から 27 に記載の微細構造体装置。

## 【 0 1 2 3 】

20

29. 微細構造体が、バックキングの第 1 の表面に貼られている、単一のまたは組み合わせた実施形態 1 から 28 に記載の微細構造体装置。

## 【 0 1 2 4 】

30. バックキングの少なくとも一部が、近位層を形成する、単一のまたは組み合わせた実施形態 1 から 29 に記載の微細構造体装置。

## 【 0 1 2 5 】

31. 第 1 の表面およびそれと反対の第 2 の表面を有する担体をさらに含み、バックキングの第 2 の表面が、担体の第 1 の表面に貼られている、単一のまたは組み合わせた実施形態 1 から 30 に記載の微細構造体装置。

## 【 0 1 2 6 】

30

32. 第 1 の表面およびそれと反対の第 2 の表面を有する担体；  
担体の第 1 の表面に貼られ、担体から外側に延在する複数の微細構造体を含む微細構造体アレイ  
を含む、微細構造体装置であって、

微細構造体は、生分解性遠位層および遠位層と担体の第 1 の表面との間に位置した近位層を含み、

遠位層は、少なくとも 1 種の疎水性ポリマーおよび少なくとも 1 種の治療剤から構成され、

遠位層の少なくとも一部は、皮膚内にアレイを挿入すると容易に脱離する、微細構造体装置。

40

## 【 0 1 2 7 】

33. 第 1 の表面およびそれと反対の第 2 の表面を有するバックキング；  
バックキングの第 1 の表面上に貼られ、バックキングから外側に延在する複数の微細構造体を含む微細構造体アレイ  
を含む、微細構造体装置であって

微細構造体は、生分解性遠位層および遠位層とバックキングの第 1 の表面との間に位置した近位層を含み、

遠位層は、少なくとも 1 種のポリマーおよび約 1 ~ 90 % の治療剤から構成され、

遠位層の少なくとも一部は、皮膚内にアレイを挿入すると容易に脱離する、微細構造体装置。

50

## 【0128】

34. 第1の表面およびそれと反対の第2の表面を有するバックング；

バックングの第1の表面上に貼られ、バックングから外側に延在する複数の微細構造体を含む微細構造体アレイ

を含む、微細構造体装置であって、

微細構造体は、生分解性遠位層および遠位層とバックングの第1の表面との間に位置した近位層を含み、

遠位層は、少なくとも1種のポリマーおよび治療剤から構成され、少なくとも1種のポリマーは、少なくとも約体温を上回るガラス転移温度(T<sub>g</sub>)を有し、

遠位層の少なくとも一部は、皮膚内にアレイを挿入すると容易に脱離する、微細構造体装置。

10

## 【0129】

35. 第1の表面およびそれと反対の第2の表面を有するバックング；

バックングの第1の表面上に貼られ、バックングから外側に延在する複数の微細構造体を含む微細構造体アレイ

を含む、微細構造体装置であって

微細構造体は、生分解性遠位層および遠位層とバックングの第1の表面との間に位置した近位層を含み、

遠位層は、約1~100kDaの間の分子量を有する少なくとも1種のポリマーおよび治療剤から構成され、

遠位層の少なくとも一部は、皮膚内にアレイを挿入すると容易に脱離する、微細構造体装置。

20

## 【0130】

36. 第1の表面およびそれと反対の第2の表面を有するバックング；

バックングの第1の表面上に貼られ、バックングから外側に延在する複数の微細構造体を含む微細構造体アレイ

を含む、微細構造体装置であって、

微細構造体は、生分解性遠位層および遠位層とバックングの第1の表面との間に位置した近位層を含み、

遠位層は、少なくとも1種のポリマーおよび治療剤から構成され、

遠位層の少なくとも約10~100%は、皮膚内にアレイを挿入すると容易に脱離する、微細構造体装置。

30

## 【0131】

37. 第1の表面およびそれと反対の第2の表面を有する担体；

担体の第1の表面上に貼られ、担体から外側に延在する複数の微細構造体を含む微細構造体アレイ

を含む、微細構造体装置であって、

微細構造体は、生分解性遠位層および遠位層と担体の第1の表面との間に位置した近位層を含み、

遠位層は、少なくとも1種のポリマーおよび治療剤から構成され、第2の断面寸法直径より大きい第1の断面寸法直径を有し、

遠位層の少なくとも一部は、皮膚内にアレイを挿入すると容易に脱離する、微細構造体装置。

40

## 【0132】

38. 単一のまたは組み合わせた実施形態2から31と組み合わせた微細構造体装置の実施形態32から37。

## 【0133】

39. 微細構造体装置を作製する方法であって、

溶媒中に治療剤を溶解または懸濁させて治療剤溶液または懸濁液を形成するステップと

50



【 図 1 】

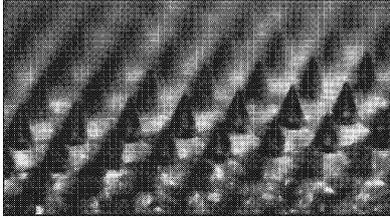


FIG. 1

【 図 2 】

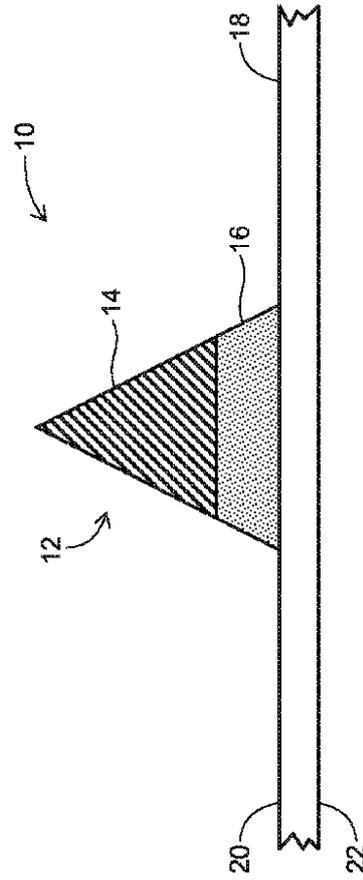


FIG. 2

【 図 3 A 】

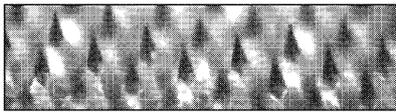


FIG. 3A

【 図 3 B 】



FIG. 3B

【 図 4 】

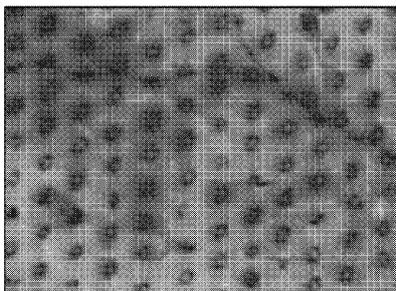


FIG. 4

【 図 5 A 】

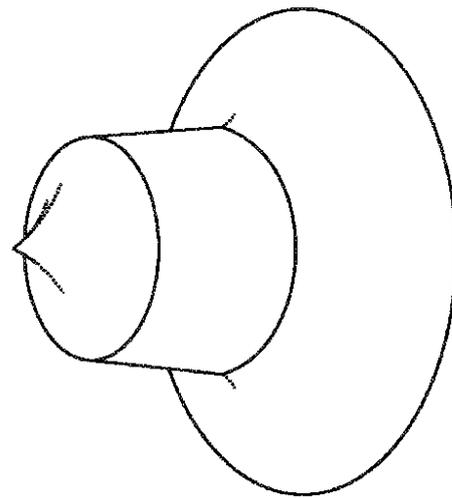


FIG. 5A

【 5 B 】

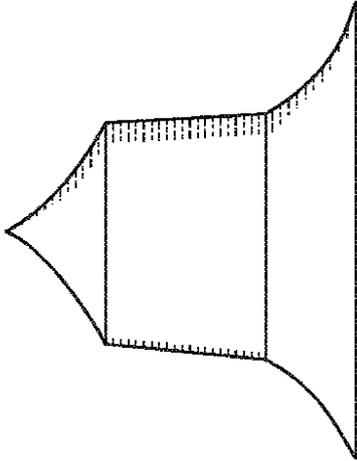


FIG. 5B

【 6 】

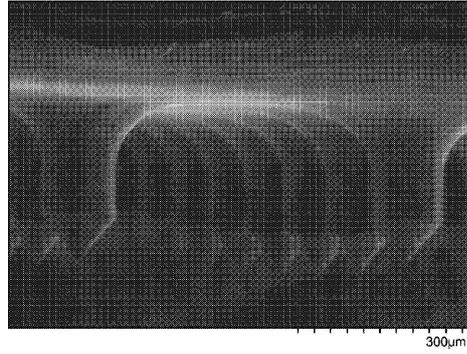


Fig. 6

【 7 A 】

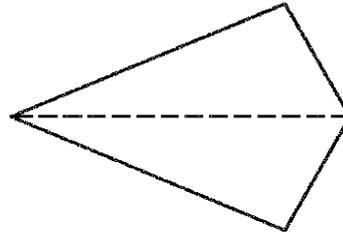


FIG. 7A

【 7 B 】



FIG. 7B

【 7 C 】



FIG. 7C

【 8 B 】

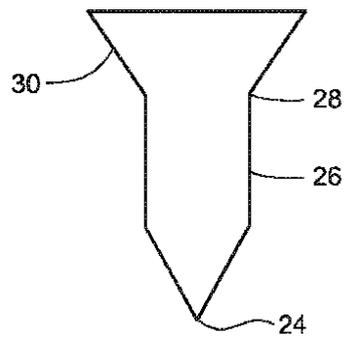


FIG. 8B

【 8 A 】

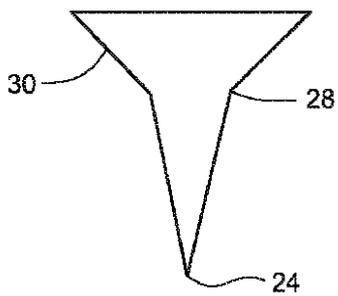


FIG. 8A

## フロントページの続き

- (72)発明者 チェン, グオファ  
アメリカ合衆国 カリフォルニア 94086, サニーベール, サンセット アベニュー 3  
99
- (72)発明者 シャストリー, アシュトッシュ  
アメリカ合衆国 カリフォルニア 95051, サンタ クララ, アダムス ウェイ, 30  
92
- (72)発明者 ウォーシャム, ロバート ウェイド  
アメリカ合衆国 カリフォルニア 95014, クパチーノ, ウォーターフォード ドライブ  
7524
- (72)発明者 シン, パーミンダー  
アメリカ合衆国 カリフォルニア 94587, ユニオン シティ, パシフィック グロー  
ブ コート 32404

## 合議体

審判長 内藤 真徳

審判官 倉橋 紀夫

審判官 莊司 英史

- (56)参考文献 米国特許出願公開第2005/0065463号明細書(US, A1)  
米国特許出願公開第2008/0269685号明細書(US, A1)  
特表2008-522731号公報(JP, A)

## (58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

A61M 37/00

A61K 45/00

A61L 31/00